MEDICAL LIBRARY

OCT 11 1948

BULLETIN

DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE

DU CANCER

Publié sous la Direction

de

CH. OBERLING
Secrétaire général

SIMONE LABORDE
Secrétaire

39e Année — Tome 35

No 3 - 1948

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN — PARIS-VIe

Publication trimestrielle

ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU CANCER

CONDITIONS DE PUBLICATION

Prix de l'abonnement pour 1948 :

FRANCE ET UNION FRANÇAISE : 600 fr.

(Règlements par chèques postaux (Compte Paris 599) *ou chèques bancaires)*

ETRANGER : 650 fr.

(Règlement par Banque Nationale)

Prix du changement d'adresse : 10 fr.

Adresser toutes communications concernant la *rédaction du Bulletin* à Mme le Dr SIMONE LABORDE, 15, rue de Bourgogne, Paris (7e).

et tout ce qui concerne l'*administration* à la Librairie Masson et Cie, 120, boulevard Saint-Germain, Paris (6e). Tél. Danton, 56.11 et Odéon 70-81.

Tirages à part. — Les auteurs peuvent obtenir, à leurs frais, des tirés à part (80 maximum) en indiquant le chiffre d'une façon très apparente sur leurs manuscrits.

ASSOCIATION FRANÇAISE

POUR

L'ÉTUDE DU CANCER

N° 3. — 1948

SOMMAIRE

BONNARD (A.) et BERGE (Ch.). — Le mésothéliome bénin de l'épididyme 306

DAUDEL (R.). — Sur l'éventualité de la formation d'un complexe d'addition entre les hydrocarbures cancérigènes et un élément cellulaire au cours de leur métabolisme. 319

GOTTSCHALK (R. G.). — Le rôle des virus dans les tumeurs et leucémies aviaires. 329

GRICOUROFF (G.). — Du pronostic histologique dans le cancer du sein 275

HUGUENIN (R.), LABORDE (S.), REDON (H.), SURMONT (J.), DENOIX (P.), FAUVET (J.) et ROUGEAU (J.). — Les cancers du sein 226

MARTIN (J.-F.), DARGENT (M.) et MAYER (M.). — Sarcome de la paroi abdominale développé chez une malade irradiée trois ans auparavant pour épithélioma du col utérin. 312

SANTY (P.), DARGENT (M.) et EICHOLZ (L.). — Les causes d'échec dans le traitement du cancer du col au stade I. 291

Publication Trimestrielle

Les cancers du sein

Documentation technique et thérapeutique du Centre anticancéreux de l'Institut du Cancer

PAR

R. HUGUENIN, S. LABORDE, H. REDON, J. SURMONT, P. DENOIX, J. FAUVET, J. ROUGEAU et J. GEST

Dans le présent travail nous exposerons ce que nous avons vu et ce que nous avons fait, ce qui nous a semblé fréquent et point toujours mis en lumière, persuadés que nous changerons d'avis et de méthode dans un avenir peut-être proche, croyant cependant que nous avons rendu à nos malades, de meilleurs services qu'en nous cantonnant aux manières d'autrefois.

Certes, nous manquons encore d'un recul suffisant pour apprécier les thérapeutiques conjuguées que nous employons depuis une dizaine d'années. En particulier, il nous semble difficile de juger de l'hormonothérapie que nous pratiquons depuis 1936 et qui nous a révélé bien des paradoxes. Sans doute, n'aurions-nous rien écrit encore sur ce sujet, s'il n'était cette année à l'ordre du jour des Congrès, une prudente circonspection nous semblant nécessaire devant la diversité clinique et évolutive des centaines de nos observations de malades.

Persuadés que nous sommes de nous trouver seulement à l'aube d'une nouvelle façon d'envisager la complexe question du cancer du sein, nos conclusions resteront, de ce fait, extrêmement réservées.

***

ÉTUDE CLINIQUE

Les descriptions des cancers mammaires, celles des livres d'hier, doivent désormais céder la place à des conceptions davantages biologiques. Seule, cette façon de voir conduit le clinicien à une interprétation plus exacte, tant de la physionomie que de la marche évolutive des tumeurs mammaires. Le corollaire en est la possibilité de décisions thérapeutiques peut-être susceptibles de modifier heureusement le pronostic, si grave encore, des tumeurs malignes du sein. N'est-ce pas

là, d'ailleurs, la tournure d'esprit de toutes les publications actuelles dans ce domaine ?

L'étude clinique des cancers du sein est facilitée par un ensemble d'utiles circonstances : d'abord leur siège, qui rend aisée l'exploration médicale et, surtout, l'observation des modifications progressives ou régressives des lésions ; puis, l'importante documentation anatomo-pathologique sur des lésions « jeunes » ; enfin l'innovation de données physio-pathologiques qui, toutes insuffisantes qu'elles demeurent, n'en semblent pas moins posséder un intérêt, dont il importe de scruter la valeur.

Pour notre nosographie actuelle, les cancers du sein peuvent se diviser en quatre groupes :

1° les épithéliomas dits « glandulaires », de beaucoup les plus fréquents ;
2° les épithéliomas galactophores ;
3° les sarcomes ;
4° les cancers du sein de l'homme.

I. — Les épithéliomas glandulaires chez la femme

Ils se manifestent au praticien sous des conditions très différentes, ce qui ne laisse pas de compliquer beaucoup l'établissement du diagnostic. Pour la clinique courante, les aspects en varient d'abord avec l'âge de la malade.

A. — *Les épithéliomas avant la ménopause.* — a) *Stade initial.* — Poser le diagnostic de cancer du sein à la meilleure période, pour un succès thérapeutique, revient à ne tenir nul compte des signes classiques de cette tumeur : pas de rétraction du mamelon, pas de pli cutané, moins encore de « peau d'orange », mais une induration qui, souvent, semble bien limitée de contours. Seuls caractères de valeur : la dureté, l'impression de « densité » de la masse sous le doigt, l'absence d'une sensation d' « élasticité », l'impression d'une surface un peu « granitée ». Telles sont les seules caractéristiques qui doivent donner l'éveil au clinicien averti.

Or, cette notation symptomatique, seule expression de l'épithélioma du sein à son début clinique, s'explique aisément par le substratum lésionnel, que décèle l'examen histopathologique d'épithélioma du sein de minime volume : en plein parenchyme glandulaire, au milieu d'éléments acineux, tantôt subnormaux, tantôt extrêmement hyperplasiques, la prolifération épithéliomateuse s'étale en petits nodules ou en grêles traînées cellulaires, endiguées dans une stroma-réaction scléreuse, qui modèle les petits noyaux néoplasiques. Cette structure explique précisément la densité anormale, par rapport au reste de la glande, la dureté, la sensation d'irrégularité de surface.

Semblable constatation évoque pour le clinicien, deux idées : d'abord,

à cause de cette situation — (au milieu d'une glande et dans une graisse de structure normale) — un matelas mammaire sépare le doigt de la masse tumorale, et de ce fait, il ne peut exister aucun envahissement dermique, à moins toutefois que la tumeur ne soit fort superficielle. Ensuite, l'hyperplasie concomitante fréquente, pour peu qu'elle soit d'importance, peut masquer toute sensation précise du nodule épithéliomateux.

A ce stade initial cependant, deux circonstances possibles sont raisons de difficultés ou de facilités de diagnostic. Ou bien la femme se présente avec une mamelle volumineuse, riche en graisse et en hyperplasie glandulaire ; le nodule plus dense y est comme noyé. Le médecin n'a aucune sensation subjective de cette induration profonde. Il demeurera dans le doute sans autre issue qu'une surveillance minutieuse, ou bien une exploration chirurgicale immédiate.

Seconde éventualité, la glande mammaire est petite : l'induration, toute minuscule qu'elle soit encore, est facilement perceptible, avec ses caractères physiques particuliers et, signe de grande valeur, on le sait, son indolence. Alors le diagnostic ou, pour le moins, sa grande vraisemblance, entraînent l'exérèse immédiate pour contrôle histologique.

Sans doute, l'occasion d'un diagnostic aussi précoce est encore peu accoutumée, à en juger par notre propre expérience. Mais une plus grande vigilance des femmes et des médecins en fera bientôt, sans doute, une habitude en clinique mammaire.

Un autre cortège lésionnel dont on ne parlait guère jusqu'à des temps récents, complique, cependant, pour le praticien, le problème diagnostique. Le petit nodule néoplasique passe, en effet, d'autant plus facilement inaperçu qu'il apparaît dans un ensemble de symptômes et de signes complexes qui, tout à la fois, brouille la piste du clinicien, et tout à la fois, lui doit donner l'éveil : *le syndrome de l'hyperplasie mammaire.*

Chez toute femme qui se plaint d'une tumeur mammaire, l'interrogatoire, avant la palpation de la glande, doit rechercher une symptomatologie hyperfolliculinique.

Les perturbations, dans le cycle menstruel, l'existence d'un syndrome mammaire pré-menstruel, les antécédents d'avortements spontanés précoces ou d'absence de fécondation, orientent déjà vers le diagnostic d'hyperfolliculinie qu'il serait, certes, intéressant de contrôler et de mesurer, si la réalisation des dosages biologiques ou chimiques de la folliculine étaient aussi facile et précis qu'une réaction de déviation du complément ou une recherche de bacilles.

Or, en cette circonstance, si fréquente, l'examen clinique laisse souvent en suspens la précision diagnostique. L'hyperplasie diffuse, formant une sorte de gâteau lobulé, de consistance un peu élastique, où le doigt isole un ou plusieurs nodules, tantôt bien limités, — petits kystes sensibles à la pression, — tantôt, plus durs et moins réguliers, — hyperplasie fibreuse que l'on continue de dénommer « adéno-fibrome » — domine le tableau

clinique. Si, au milieu de cet ensemble, le doigt perçoit un nodule plus dur, indolent, de topographie davantage indécise, la difficulté est quasi insurmontable d'assurer le diagnostic de cancer.

En présence de ce cortège de signes, une décision pourrait sembler fort aisée, à la fois facile et sûre : l'exérèse chirurgicale. Mais exérèse de quoi ?

De toute la glande hyperplasique ? Ou bien exérèse d'un lobe mammaire volumineux, où paraît se cantonner cette hyperplasie ? l'ablation chirurgicale est, dans ce cas, encore très mutilante. Enfin, du seul ou des seuls nodules apparemment suspects ? ceci paraîtrait la solution idéale sans doute.

Or, le problème est beaucoup plus complexe. Prendre la décision d'une exérèse importante équivaudrait à réaliser de fréquentes mutilations des seins, tant est courant le syndrome d'hyperplasie, doublée de kystes ou de noyaux fibreux. Cette façon de voir aurait si vite mauvaise presse que les femmes, rebelles à cette éventualité, ne viendraient bientôt plus consulter le médecin que pour des cancers si flagrants qu'ils seraient au-dessus de toute ressource thérapeutique : et l'on en arriverait à l'inverse même du but poursuivi par la croisade du dépistage précoce.

Se cantonner, au contraire, à l'ablation d'un nodule, apparemment plus suspect que les autres, conduirait au fréquent risque de graves erreurs : car le nodule choisi pourrait bien n'être que purement fibreux ou petit kyste engaîné de sclérose, sans aucun caractère histologique de malignité. Et la négativité du résultat donnerait au médecin comme à la malade une sécurité trompeuse tandis que croîtrait, dans le voisinage, l'épithélioma exacerbé (il en est de multiples exemples), par le traumatisme chirurgical. Ce n'est pas là, vue de l'esprit. Des circonstances cliniques, des pièces histologiques heureuses ont, de nombreuses fois, montré, en effet, qu'à côté de nodules d'hyperplasie très fibreuse coexistaient de petites plages d'épithéliomas incipiens, laissés en place par l'ablation. Dans un cas particulièrement instructif, la transillumination avait décelé une petite opacité et l'ablation chirurgicale, conduite par le doigt, s'était cantonnée au nodule le plus dur. Or, le contrôle de la guérison apparente, par la même diaphanoscopie, décela la persistance de la même ombre opaque. La réintervention conduisit, cette fois, sur le cancer.

Pour résoudre ce difficile dilemme, qui se posera de plus en plus fréquemment, la raison en vient donc à suggérer, pour ces malades atteintes d'hyperplasie mammaire importante, une ligne de conduite. Celle-ci n'a évidemment de valeur qu'à la condition d'être *précise et rigoureuse*. Elle revient à réaliser un traitement hormonal *intense* — qui doit être mis en œuvre au moment le plus opportun — afin de « nettoyer », au maximum, le syndrome d'hyperplasie, de faciliter un meilleur palper de la glande, de mieux « isoler » le nodule réellement suspect. Alors, dans cette glande, débarrassée en peu de jours, des lésions d'hyperplasie

simple, apparaît le diagnostic, parfois de certitude, parfois seulement d'une grande probabilité, telle pourtant que s'impose l'ablation diagnostique de la masse tumorale. Traitement d'épreuve, pourrait-on dire aussi, car il arrive que des masses d'allure tumorale, qui en avaient imposé, pour un cancer, ont si parfaitement disparu après cette thérapeutique hormonale intense, que le temps chirurgical devint alors inutile.

Aussi, ne nous semble-t-il pas qu'il faille dans ces circonstances cliniques proscrire le traitement hormonal, sous ce prétexte qu'il fait perdre du temps et permet au cancer de s'accroître. Certes, cet axiome serait vérité si la malade, négligente, ne se faisait pas suivre minutieusement dans cette période thérapeutique. Mais l'expérience apprend que la patiente, bien avertie d'un possible danger — ou tout au moins de la nécessité d'une surveillance minutieuse pour y parer — se prête volontiers, dans l'espoir de guérir au moindre prix, à ces examens successifs et rappochés.

En somme, dans l'indécision diagnostique, ce traitement hormonal poursuit un triple but : 1° parfois, traitement d'épreuve, il élimine l'hypothèse de cancer en faisant disparaître toutes les lésions suspectes ; 2° nettoyant l'ensemble lésionnel de la glande, il permet de mieux percevoir et mieux interpréter un nodule persistant, et conduit ainsi, à meilleur escient, la décision thérapeutique ; 3° l'hypothèse demeure, à la lueur de diverses observations que le traitement hormonal puisse avoir quelque efficience, soit sur l'acuité évolutive, soit sur l'éventualité d'essaimage : qu'en bref, mieux vaille intervenir chez une femme où l'hyperfolliculinie serait momentanément freinée.

Tels se présentent, pour nous, la clinique et le raisonnement devant le diagnostic d'une petite lésion mammaire, qu'elle soit isolée dans une glande, massive ou grêle, ou bien noyée dans une importante hyperplasie mammaire.

Lorsqu'une zone, soigneusement repérée, apparaît suspecte de représenter un épithélioma, le devenir de la malade impose de préciser sans retard le diagnostic.

En l'absence de tout moyen de diagnostic d'ordre général, sérologique, par exemple, et qui ait fait preuve de sa constante valeur pour des tumeurs aussi minuscules encore, force est de recourir à un moyen d'investigation locale.

Sans doute, pourrait-il être séduisant, surtout pour les tendances thérapeutiques nouvelles, d'assurer le diagnostic sans un traumatisme important, dont la nocivité n'est plus à démontrer, quoiqu'on en dise, tout au moins chez certains sujets. L'observation de faits évidents, n'a-t-elle pas montré, à maintes reprises, que la biopsie d'une tumeur superficielle : langue, pharynx par exemple — si elle n'est pas suivie d'une thérapeutique immédiate, — est parfois le siège d'une poussée évolutive locale ou ganglionnaire. Pour ce qui est de la glande mammaire le cas de flambée évolutive rapide, après exérèse locale d'une tumeur, suivie ou non de contrôle histologique, identifiée ou méconnue

comme cancer, ne sont pas exceptionnels. *Le prélèvement doit donc être aussi rapidement que possible suivi d'une thérapeutique curatrice.*

Un traumatisme à minima, la ponction-biopsie, préconisée par plusieurs auteurs, notamment à l'étranger, ne nous a guère donné, dans les lésions mammaires, de résultats probants.

La raison en semble tomber sous le sens, si l'on réfléchit à cette constitution, déjà décrite, de l'épithélioma mammaire de faible volume. L'aiguille de ponction a beaucoup de chances de tomber uniquement sur des zones scléreuses et non point sur ces cellules épithéliomateuses qui, souvent isolées, égayées dans le tissu conjonctif, seraient d'ailleurs difficillement identifiables sur un frottis. Et, à moins de progrès nouveaux dans la caractérisation histologique des cellules néoplasiques, la ponction-biopsie semble encore sans valeur pratique dans les toutes petites tumeurs du sein.

Reste l'exploration chirurgicale, selon les méthodes usuelles.

Pour réduire au minimum le risque nocif du traumatisme chirurgical, l'examen histologique dit *extemporané* apparaît, sans conteste, comme la méthode de choix. Sa valeur est indiscutable à la condition que le prélèvement porte bien sur la zone la plus suspecte, et la chose va de soi, que la texture histologique d'épithélioma soit absolument manifeste.

Pour le chirurgien de province, privé d'un concours histologique, l'aspect macroscopique ne manque pas de valeur : dureté du fragment, coloration gris-bleuâtre, aspect granité, crissement sous le tranchant du bistouri, à la façon d'une poire pas tout à fait mûre, sont signes classiques bien connus.

En fait, l'indispensable certitude nécessite toujours le concours du microscope, et souvent, l'examen de plusieurs prélèvements.

Mais l'examen histologique per-opératoire, aussi bien que le contrôle post-opératoire au laboratoire, ne sont pas exempts de difficultés, soit que l'ablation chirurgicale ait porté seulement sur la masse hyperplasique plus apparente et négligé la zone d'épithélioma, soit que les prélèvements histologiques soient tarés de la même erreur, le diagnostic est erroné.

b) *Stade second.* — Un nodule dur dont les limites semblent parfois encore imprécises, sans aucune adhérence, et dont l'indolence est un très bon caractère. Ou bien une induration, sans limites nettes, qui, parfois, est douloureuse au palper et même douloureuse spontanément, et qui est comme noyée dans une sorte d'empâtement diffus. Ce sont là deux types différents de cancers, pour leur « moment évolutif » : notion de grande valeur pragmatique, à notre avis. C'est dans cette dernière éventualité que l'examen minutieux peut mettre en évidence cet œdème pré-tumoral, sur quoi a justement insisté Louis Bazy.

Dans ces circonstances, plusieurs manœuvres, qui ne sont point toutes classiques, ont chacune leur valeur.

La palpation de la glande, chez la malade assise, ne doit pas, en

effet, se faire seulement à la façon de Velpeau, la main refoulant la glande sur le plan thoracique. Elle nécessite encore de prendre le sein entre deux doigts ou entre deux mains, la malade penchée en avant. Dans la glande mammaire ainsi « ptosée », le nodule suspect prend des caractères beaucoup plus manifestes. Son volume s'apprécie mieux, comme aussi la densité de consistance, et l'irrégularité des contours. Cette façon de faire permet d'isoler davantage le nodule des possibles lésions d'hyperplasie coexistantes, d'apprécier mieux son indolence ; car le kyste, avec ses contours plus sphériques, est toujours douloureux, on le sait.

Le palper, sur la malade couchée, différencie fluctuation ou pseudo-fluctuation, ou fait mieux percevoir la consistance ligneuse de la masse tumorale.

La diaphanascopie enfin, lorsqu'elle est réalisable, tumeur pas trop haut située ou glande pas trop volumineuse, décèle une opacité d'intensité variable. Celle-ci, pas plus qu'une image radiographique n'a de valeur absolue en soi. Pourtant son intérêt diagnostique est souvent utile, quelquefois primordial, pour peu que le clinicien prenne le soin de juxtaposer l'intensité de l'ombre avec le volume de la masse.

Ce nouvel ensemble clinique a davantage de caractères spécifiques : c'est qu'à ce stade évolutif les masses néoplasiques ont plus gros volume et qu'est plus importante cette réaction lymphoïde et scléreuse du stroma, responsable de l'induration modelante si particulière.

La dualité précitée des caractères cliniques, possibles à ce stade, ne mène pas seulement au diagnostic de cancer. Elle apporte une notion capitale pour la décision thérapeutique. L'induration très dense et relativement limitée, répond à une prolifération néoplasique, à la fois entourée d'une stroma-réaction dense, à la fois étouffée, en partie, par l'intensité de celle-ci : de telle sorte que l'épithélioma se révèle, au doigt habitué, comme une tumeur *relativement* quiescente.

Au contraire, une tumeur de limites indécises, de consistance moins ligneuse, souvent douloureuse au palper, avec œdème réactionnel, à contours flous à la transillumination, doit évoquer cette autre notion de cancer en pleine poussée évolutive, avec envahissement libre de la graisse, qu'accompagnent souvent, des embolies lymphatiques. Là encore, le penser biologique enclôt une précision diagnostique, une façon nouvelle d'envisager la thérapeutique dont dépend l'avenir même de la malade.

Il est inutile de rappeler ici avec insistance que l'examen clinique doit doubler l'exploration de la glande, de celle des gîtes ganglionnaires : chaîne mammaire externe, puis partie haute de l'aisselle.

Certes, il est des cas où le ganglion a des caractères cliniques si manifestes que l'on peut être assuré qu'il est métastatique, ce que confirmerait l'examen histologique éventuel. Le ganglion est parfois disproportionné par rapport à la masse tumorale elle-même : type

des « petits cancers à ganglion prédominant », qui n'est point caractère particulier au cancer mammaire, mais loi générale de carcinologie, et révélatrice d'un type tumoral à tendance métastatique dominante. Cette constatation comporte donc un gros intérêt pronostique et thérapeutique. Cependant, on le sait, des ganglions, dont les caractères cliniques évoquent l'idée d'une métastase se montrent volontiers, au microscope, comme purement inflammatoires et partiellement scléreux; ou bien encore, Redon l'a maintes fois souligné, ne sont autre chose que de vieux ganglions d'une tuberculose scléro-caséeuse. Cette notion doit demeurer présente à l'esprit avant de considérer ces ganglions comme un argument en faveur du diagnostic de cancer mammaire.

Surprise inverse : des ganglions semblent au doigt banalement inflammatoires, que le microscope montre déjà riches en embolies néoplasiques fusant dans la graisse. L'intervention chirurgicale, dans ces cas, est souvent suivie de flambées évolutives régionales redoutables.

Enfin, l'expérience apprend encore que les ganglions de la chaîne mammaire externe, peuvent ne présenter aucune intumescence, ni aucune lésion histologique alors qu'un ganglion du fond de l'aisselle est déjà métastatique.

Ainsi, l'exploration ganglionnaire, pour de multiples raisons, se montre souvent, infidèle et trompeuse, en même temps. Or, cette notion doit constituer un lourd poids dans la décision thérapeutique : parce que le pronostic et, à notre sens, la façon de traiter, sont essentiellement différents, selon qu'il y a ou non envahissement ganglionnaire et, selon le type structural, que l'on peut parfois deviner, de celui-ci. Le doute doit toujours inciter à prévoir le pire, parce que l'essaimage néoplasique, tout particulièrement dans les cancers mammaires, est beaucoup plus tôt réalisé que ne le montre la clinique.

c) *Stade de volumineux cancer.* — Il pourrait sembler inutile d'insister sur ce point, en notre temps, puisque la description répond à celle des livres classiques. Pourtant, quelques points particuliers ne sont peut-être pas inutiles à souligner.

D'abord, une tumeur de gros volume, très dure, qui, d'après l'histoire, a semblé croître lentement ou par poussées successives, n'est pas forcément une tumeur maligne, s'accompagnerait-elle d'une rétraction vraie du mamelon ; certaines tumeurs volumineuses, et qui n'adhèrent point à la peau malgré leur masse importante ne sont que tumeurs bénignes, volumineux « adéno-fibromes ». Ceux-ci pourtant, ont entraîné parfois l'amputation du sein, en l'absence de contrôle histologique extemporané.

Par contre, certaines tumeurs malignes très volumineuses peuvent aussi ne pas adhérer à la peau, cette absence d'envahissement dermique n'a donc pas, rappelons-le, un caractère négatif formel.

B. — *Les épithéliomas après la ménopause.* — Certains épithéliomas du sein se manifestent au moment même de la ménopause ; du point de vue biologique, ils semblent du cadre des épithéliomas pré-ménopausiques. Il n'est point rare, en effet, de voir apparaître des manifestations mammaires, semblables à celles de l'hyperplasie des femmes jeunes, peu de temps après la cessation du cycle menstruel. Ils sont vraisemblablement en rapport avec des troubles hyperfolliculiniques, comme semblent le prouver quelques dosages hormonaux.

D'autres cancers ne surviennent que plusieurs années après l'arrêt des règles. Les caractères cliniques de ceux-ci sont d'ordinaire plus nets et prêtent d'autant moins à discussion diagnostique.

Longtemps après la ménopause, une masse dure, indolente, aurait-elle des contours précis, doit entraîner, avec une quasi certitude, le diagnostic d'épithélioma. A ce stade de la vie féminine, l'hyperplasie mammaire n'existant plus, l'épithélioma constitue, en somme, un diagnostic de bons sens. L'évidence de celui-ci s'impose tout particulièrement chez les femmes dont la glande est scléreuse, atrophique.

Ce cancer de la femme âgée — et peut-être pour des raisons hormonales — a souvent, mais pas toujours, une évolution lente : sans doute parce que la sclérose y prédomine. Aussi, l'aboutissant évolutif peut-il en être cette infiltration diffuse qui rétracte la glande mammaire et constitue le « squirrhe atrophique » classique.

Pourtant, l'évolution de l'épithélioma mammaire, même à un âge très avancé, n'est pas constamment ce syndrome torpide souvent décrit. Non seulement les poussées ganglionnaires peuvent être précoces, mais encore des flambées subites peuvent métarmorphoser, en peu de temps, un épithélioma, d'abord faiblement évolutif, qui se généralise, soudain, avec la même acuité que chez des femmes jeunes. Aussi, la notion classique que le cancer du sein des vieilles femmes comporte un pronostic de longue durée, doit être, au moins partiellement, revisé ; et, *ipso facto*, les directives thérapeutiques.

Formes cliniques

1° *Formes aiguës.* — Le prototype des épithéliomas de grande acuité évolutive est évidemment réalisé par les fameuses « mastites carcinomateuses ». Mais ce classique syndrome ne condense ni le temps d'apparition, ni tous les caractères cliniques des formes aiguës de cancer du sein.

Certes, l'évolution rapidement croissante, presque foudroyante, se rencontre dans le post-partum. Mais elle s'observe aussi bien au début de la grossesse et vraisemblablement pour semblable raison hormonale (1).

(1) Relations apparentes entre l'évolution d'un cancer du sein, la grossesse et le post-partum, par J. VERNE, R. HUGUENIN et M. PERROT : *Bulletin du Cancer*, janvier 1939, t. 28, n° 1, p. 118.

Et puis encore dans une autre circonstance, point rare dans la clinique de nos jours : après injection massive de folliculine pour des symptômes génitaux divers, chez des femmes qui, en fait, étaient déjà des hyperfolliculiniques.

Enfin, sans raison apparente, des épithéliomas sont d'évolution flambante et réalisent des formes « aiguës », à l'égal des maladies inflammatoires.

Cette évolution se manifeste sous deux aspects cliniques. Tantôt, celui trop connu pour qu'il soit rappelé, de véritable « mastite. » Tantôt, au contraire, sans rougeur, sans œdème, une tumeur dure et de limites inexistantes, mais souvent douloureuse, augmente en peu de jours, s'étale dans les ganglions de toutes les chaînes. Ceux-ci ne sont point isolés, mais cohérents, noyés dans une sorte de gangue vite adhérente au plan costal.

La diffusion rapide de ces tumeurs impose au clinicien une exploration davantage rigoureuse que pour une tumeur très limitée. Faute de cette investigation le médecin serait conduit à des déductions thérapeutiques irrationnelles. En effet, l'essaimage rapide détermine souvent une métastase sus-claviculaire ou axillaire contro-latérale. Parfois même, existe un envahissement intra-thoracique ou vertébral. Ce type aigu représente évidemment au maximum la négation du cancer considéré comme « maladie locale », dans une première phase évolutive.

Les corollaires de cette notion sont multiples : dans les formes d'apparence inflammatoire, se précipiter sur le bistouri serait geste irréfléchi pour trois raisons.

La première, est que certaines inflammations diffuses de la glande ont un aspect clinique tout à fait superposable ; celles-ci guérissent en quelques jours par des médications antimicrobiennes.

La seconde est que certaines hyperplasies hormonales peuvent s'extérioriser soudainement par un superposable syndrome « aigu » avec induration massive, rougeur, douleur, adénomégalie. La symptomatologie cède, en peu de jours, à une hormonothérapie intense. qui n'est pas forcément la testostérone, mais parfois la progestérone.

Enfin, si une tumeur maligne est bien la cause du syndrome « aigu », ce n'est évidemment pas dans une opération d'urgence que réside la possible guérison de la malade.

L'histologie ne révèle-t-elle pas ici tant d'essaimages intra-lymphatiques, ganglionnaires et fusant dans la graisse, que l'exérèse, si élargie soit-elle, ne réalise que dangereuse illusion. Seul un traitement, à destinée aussi générale que l'est, dans ces cas, la carcinose elle-même, pourrait lui être opposé : la chirurgie n'en peut être qu'un temps second.

Ces formes aiguës « tumorales » se rencontrent parfois, nous l'avons dit, dans des circonstances biologiques flagrantes : grossesse, traitement hormonal, mais parfois sans raison connue. Une femme, ou le médecin

lui-même, qui suivait minutieusement la malade, est effaré devant la croissance brutale d'une tumeur qui, jusqu'ici semblait bénigne et quiescente.

Cette notion de poussée évolutive apparaît remplie d'enseignements pour le clinicien et le thérapeute. Mais elle n'est que l'expression d'un comportement biologique commun à la plupart des néoplasies malignes. Dans le cas des épithéliomas mammaires, l'examen histologique décèle, en effet, presque toujours, deux ordres de faits : la lésion tumorale est constituée en son centre, par un syndrome à dominante scléreuse, où les cellules tumorales sont étouffées, ou de faible intensité prolifératrice. A la périphérie, le cancer est en lobules massifs, bourrés de mitoses, fusant dans la graisse et parfois sans la moindre stroma-réaction.

En somme, la mastite carcinomateuse d'antan, ne représente que le cas le plus spectaculaire de la règle évolutive des épithéliomas mammaires. Les épithéliomas à poussées évolutives rapides, sont bien plus fréquents qu'on ne l'imagine parfois, faute d'un interrogatoire minutieux.

A ces formes aiguës se rattachent les flambées brutales, avec essaimage diffus, susceptible de réaliser le « syndrome métastatique aigu ». Mais ces suffusions carcinomateuses loco-régionales ou générales, se rencontrent aussi bien dans les tumeurs d'évolution rapide, que dans les épithéliomas d'évolution très lente : comme chez cette malade, dont l'un de nous publia l'observation, jugée si curieuse à l'époque (1), et si banale aujourd'hui, chez qui, au bout de vingt ans d'évolution d'un cancer, ulcéré depuis 8 ans déjà, se produisit, en quelques semaines, une carcinomatose généralisée.

2° *Formes selon le siège.* — Le siège de la tumeur conditionne des comportements cliniques particuliers : l'intérêt de ceux-ci réside en les sanctions thérapeutiques qui doivent s'ensuivre.

a) *Épithéliomas du prolongement axillaire.* — La majorité des épithéliomas mammaires siège dans la région sus-mamelonnaire ou dans le quadrant supéro-externe de la glande. Certains d'entre eux sont tellement externes, que leur localisation est purement axillaire. Et ils sont couramment interprétés comme des ganglions. Sans doute, un palper minutieux suggère que ce n'est point là adénomélagie, mais tumeur mammaire : les caractères de la lésion sont d'autant plus facilement identifiables que la tumeur n'est pas, à ce niveau, noyée dans une graisse abondante, sauf rares exceptions. Par contre, le diagnostic n'est pas toujours commode avec certaines hyperplasies fibro-kystiques de même siège. L'accès facile permet un contrôle

(1) René Huguenin : Les syndromes métastatiques aigus. Revue *Le Cancer*, 1935, n° 3, p. 213-226.

histologique aisé. La limitation des lésions, en ce siège, suggère des modalités thérapeutiques particulières que nous avons déjà employées : exérèse limitée, doublée d'irradiation. Deux de nos malades, traitées de cette façon, ont actuellement une survie de plus de 7 ans.

b) *Épithéliomas des segments internes.* — Les épithéliomas des segments internes de la glande sont beaucoup moins fréquents.

Le danger classiquement relaté de la métastase ganglionnaire sus-claviculaire précoce n'est pas, et de loin, aussi courant qu'on le dit. D'ordinaire, c'est bien dans l'aisselle que se localise l'adénopathie métastatique initiale. Et il ne semble pas que le siège interne entraîne un péril plus grand que les autres, avec nos méthodes thérapeutiques tout au moins.

c) *Épithéliomas sus-mammaires.* — L'épithélioma sus-mammaire constitue une localisation qui n'est point rare : masse aplatie, d'ordinaire assez bien limitée, qui paraît étalée à la surface d'une côte sus-jacente à la glande et ne semble pas faire corps avec celle-ci : aussi, le diagnostic d'épithélioma n'est-il pas toujours évoqué. La tumeur adhère précocement aux plans profonds, voire à la côte elle-même. Pour cette raison, on est tenté de lui attribuer un fâcheux pronostic et de craindre un envahissement profond par les lymphatiques intercostaux. Certaines observations semblent montrer que cette crainte « anatomique » est sans fondement certain.

d) *Épithéliomas sous-mammaires.* — C'est là siège assez fréquent, aussi bien chez la femme jeune qu'à un âge plus avancé. Localisé à la partie inférieure de la sphère mammaire, juste au-dessus du sillon, la tumeur s'étale bientôt dans le sillon lui-même et gagne la paroi sous-jacente. Ainsi l'envahissement très précoce de la peau, vite suivi d'ulcération du pli sous-mammaire, l'adhérence à la côte, sont constatations courantes chez ces malades. Ces caractères nous ont semblé imposer des directives thérapeutiques particulières, et le traitement par rœntgenthérapie ou curiethérapie localisée, seule ou associée à une étape chirurgicale seconde, nous a assez souvent donné d'excellents résultats.

II. — Les épithéliomas galactophores

Mieux est de dire les épithéliomas « des gros canaux galactophores », puisque dans tous les épithéliomas dits « glandulaires », coexistent constamment des lésions des canalicules lobulaires Les épithéliomas des gros galactophores présentent habituellement cette extériorisation clinique, révélatrice, de l'écoulement mamelonnaire.

Quand le palper minutieux ne révèle rien, la transillumination de la glande est notion utile pour l'exploration chirurgicale diagnostique ; souvent, elle décèle une traînée ou une tache noire. La pression, exercée à ce point précis fait sourdre au mieux l'écoulement mamelonnaire.

Ce sont ces épithéliomas canalaires qui se révèlent aussi sous l'aspect de cette lésion eczématiforme qu'est la maladie de Paget.

Une notion importante ici, est que l'histologie révèle, nous l'avons vu dans plusieurs cas, un épithélioma canalaire étendu à toute la glande, et parfois jusqu'à de très petits canaux, même lorsque la glande semble absolument indemne, au palper le plus minutieux. Aussi, la décision thérapeutique doit-elle tenir compte de cette constatation : la lésion mamelonnaire n'est souvent qu'une extériorisation de cet épithélioma « canalaire épidermotrope » de Lecène et Mlle Dobkevitch, dont la diffusion intra-glandulaire n'a pourtant aucune traduction clinique.

III. — Les sarcomes

Les sarcomes mammaires sont, pour notre expérience tout au moins, fort rares. Ce sont habituellement surprises histologiques, qu'il s'agisse de sarcomes purs ou d'épithélio-sarcomes.

Au stade utile du diagnostic, ces tumeurs malignes conjonctives n'ont évidemment aucun caractère qui leur soit spécifique et les anciennes descriptions de ces volumineuses tumeurs violacées, nécrosant la peau sans l'envahir, n'ont aucun intérêt pragmatique. Les sarcomes ont, peut-être, en faveur de leur identification, leur évolution davantage rapide, l'apparence d'une masse polylobée, relativement mobile dans la glande, ressemblant davantage à un volumineux adénome qu'à un épithélioma.

Lorsqu'ils sont superficiels, ils soulèvent la peau qui devient translucide à leur surface, signe clinique évidemment crucial pour une tumeur d'un volume important. Il n'y a pas de ganglions : d'où l'erreur de diagnostic courante avec un simple adénome... et le corollaire d'une exérèse locale. Pourtant, traités par les combinaisons radio-chirurgicales, les rares sarcomes, très précocement diagnostiqués, que nous avons eu l'occasion de rencontrer, ne nous ont pas paru d'un pronostic plus néfaste que certains épithéliomas.

En face de semblables aspects cliniques, le diagnostic est d'importance, car, à l'inverse, il peut s'agir d'un adénome ou d'une hyperplasie et le clinicien doit y bien songer avant de décider d'emblée une vaste intervention inopportune. Ce diagnostic, tout au moins pour notre pratique, ne doit être évoqué que chez la jeune fille, parfois chez la jeune femme avant la trentaine.

La tumeur, de croissance parfois rapide, mais plus souvent progressive, est si volumineuse souvent qu'elle occupe la plus grande partie de la glande mammaire. Elle est dure, avec des zones plus molles par places, polylobée, recouverte d'une peau transparente, sous laquelle courent des veinules dilatées. La masse, mobile, ne s'accom-

pagne d'ordinaire point de ganglions. le diagnostic de sarcome est volontiers évoqué par le chirurgien, comme dans trois cas de notre expérience. En fait, la dureté, la limite très nette des contours doivent faire porter ici le diagnostic d'*hyperplasie canalaire* noyée dans une réaction scléreuse dense, qui constitue à elle seule la majeure partie de cette si volumineuse tumeur. L'exérèse limitée permet une confirmation histologique ; d'ailleurs, avec un peu d'expérience, le clinicien ne se trompe pas. Une guérison, définitive, s'ensuit bien entendu.

IV. — L'ÉPITHÉLIOMA DU SEIN CHEZ L'HOMME

Le cancer du sein, chez l'homme, n'est pas aussi exceptionnel qu'on le dit volontiers. Nous en connaissons de multiples exemples. Il peut s'observer à tous les âges, mais plus souvent au delà de la cinquantaine.

Un nodule dur, irrégulier, rétro-mamelonnaire, soulevant ou rétractant le mamelon, en est la seule traduction clinique. Souvent, l'adénopathie métastatique de l'aisselle est rapidement réalisée. La croissance de la tumeur se fait par poussées brutales, et c'est d'ordinaire une de celles-ci qui inquiète le malade, lorsque la masse indurée déborde le mamelon, adhère au plan profond, s'étale vers l'aisselle.

Le diagnostic, à la période initiale, est loin d'être aisé, si facilement explorable que soit la région. Un petit nodule sous-mamelonnaire, en effet de limites parfois imprécises, mais d'une induration élastique plus que d'une dureté ligneuse, qui est mobile, quoique doublé d'une adénopathie, n'est souvent qu'une hyperplasie canalaire bénigne. Celle-ci peut s'observer à tous âges, puisque l'un de nos patients avait atteint 65 ans : l'âge n'est donc pas un critère diagnostique.

L'hormonothérapie peut faire régresser la lésion hyperplasique, à la condition que celle-ci ne soit pas trop scléreuse, sinon aucune rémission ne suit le traitement : cette absence de régression ne constituant pas davantage un argument en faveur du cancer. Certes, l'exérèse chirurgicale devient de mise devant le soupçon accusé de malignité ; elle seule conduit au diagnostic exact, par contrôle histologique.

Dans le cas de cancer, et surtout lorsque l'acte chirurgical n'est pas suivi d'irradiation, l'évolution n'est point pour cela arrêtée : des métastases ganglionnaires apparaissent, ou des récidives cutanées, qui, trop souvent, sonnent le glas de la vie. En cela, le cancer du sein de l'homme est un cancer fort grave.

En somme, les aspects cliniques des épithéliomas mammaires sont si protéiformes, que la sagacité du clinicien s'en trouve de plus en plus désemparée, à mesure que les malades viennent à lui pour la moindre nodosité mammaire.

Le diagnostic de certitude ne repose, le plus souvent, que sur l'identification histologique. Mais les notions que nous nous sommes efforcés de mettre en lumière, celle des poussées évolutives de croissance, et de la fréquente coexistence des syndromes d'hyperplasie mammaire, compliquent considérablement, non point seulement le diagnostic, mais la décision thérapeutique. La responsabilité du clinicien s'alourdit du fait que le geste réflexe, l'exérèse immédiate, en vient à être, parfois, en même temps irrationnel et dangereux.

ORIENTATION ACTUELLE DE LA THÉRAPEUTIQUE AU CENTRE ANTICANCÉREUX DE L'INSTITUT DU CANCER

Nous avons pour but, dans ce paragraphe, d'exposer les principes directeurs de la thérapeutique actuellement mise en œuvre au Centre anticancéreux de l'Institut du Cancer. Nous tenons à insister sur le fait qu'il sagit là de notre manière de faire actuelle et que cet exposé n'engage, bien entendu, en rien l'avenir.

Nous avons l'habitude de classer nos malades en deux catégories, selon que le diagnostic de malignité nous paraît ou non évident, et de mettre à part les cas intraitables pour lesquels nous tentons cependant souvent diverses thérapeutiques, palliatives ou symptomatiques, mais sans but curatif.

I. — Dans un premier groupe, nous rangeons *les malades chez lesquelles le diagnostic de cancer ne nous paraît pas pouvoir être affirmé par la clinique seule.* Ces cas correspondent en fait à l'indicatif « 50 I a » de la Nomenclature : ce sont par définition et sous réserve que le diagnostic en soit confirmé par l'histologie, des cas favorables.

Dans cette éventualité, l'exploration chirurgicale avec examen histologique per-opératoire nous paraît devoir nécessairement constituer le premier acte de traitement.

Une incision est donc faite, permettant une large exérèse de la masse suspecte et qui soit également compatible avec une éventuelle opération de Halsted et les indications esthétiques justifiées par la bénignité possible. C'est dire que l'incision ne sera pas toujours menée sur la tumeur, mais le plus souvent masquée dans le sillon sous-mammaire ou menée au bord externe du sein.

Puis, la zone suspecte est largement enlevée : nous pratiquons volontiers cette exérèse au bistouri électrique, non pas pour une illusoire oblitération des voies lymphatiques, mais seulement dans un but de simplification opératoire.

La pièce enlevée est aussitôt confiée à l'anatomo-pathologiste et celui-ci en fait l'examen minutieux, après sections macroscopiques

de demi en demi-centimètre, pour choisir les zones semblant particulièrement suspectes. S'il s'agit d'une tumeur bénigne, on s'en tient évidemment là et l'incision est refermée.

S'il s'agit au contraire d'un cancer, nous restons, en principe, fidèles à l'amputation large, comportant le sacrifice systématique des pectoraux et l'ablation large et minutieuse de l'atmosphère cellulo-ganglionnaire de l'aisselle.

Quelques erreurs du diagnostic histologique extemporané, rectifiées secondairement après inclusion de la pièce, nous ont conduit dans quelques cas choisis, à préférer les aléas de l'opération limitée à ceux de l'opération en deux temps (opération de Halsted réalisée huit jours après le prélèvement biopsique). Nous ne renonçons d'ailleurs à cette intervention en deux temps, pour nous en tenir à une ablation limitée, que dans des conditions particulières : tumeur de petit volume, absence d'adénopathie cliniquement perceptible, et surtout allure évolutive strictement chronique. Nous ne nous dissimulons pas que ce sont des cas tout particulièrement favorables et que ce choix ne permet pas de tenir un compte strict de ces observations; il est d'ailleurs bien entendu que la radiothérapie, l'hormonothérapie et éventuellement la castration complètent ce traitement conservateur.

D'autre part, si le pronostic des tumeurs opérées en deux temps est réputé si particulièrement mauvais, nous croyons qu'il faut tenir compte de ce que les erreurs de diagnostic sont surtout fréquentes en présence des poussées évolutives évoquées ci-dessus, volontiers confondues avec des lésions inflammatoires ou dysplasiques. Enfin beaucoup d'opérations itératives que nous avons eu l'occasion d'observer avaient été pratiquées sans adjonction de radiothérapie post-opératoire.

Quoi qu'il en soit, il est encore trop tôt pour que nous puissions faire état de ces quelques observations ; nous croyons pourtant devoir dire qu'il faut rester extrêmement prudent dans cette voie.

En principe, lorsque l'examen histologique définitif infirme un premier diagnostic de bénignité, nous estimons que la conduite à tenir consiste à instituer un traitement pré-opératoire par les rayons X et à réaliser secondairement une opération de Halsted.

Cette opération est habituellement conduite suivant les règles classiques et habituelles. Après bien d'autres, nous insistons sur la minutie avec laquelle doit être menée la dissection axillaire sous peine de tomber très vite dans les malfaçons sur lesquelles a justement insisté Roux Berger. Nous répéterons donc, qu'aucun souci de réparation ne doit exister, lors de l'incision cutanée. Nous insisterons aussi sur le fait qu'une opération qui veut assurer la conservation des nerfs (nerf du grand rond, du grand pectoral et du grand dentelé) ne peut qu'être incomplète. Le sacrifice de ces nerfs nous paraît d'ailleurs sans conséquence grave : seule, la section du nerf de

Charles Bell se complique, sinon de gêne, tout au moins d'une déviation inesthétique de l'omoplate. Discuter cet inconvénient dans le traitement du cancer du sein nous paraît pour le moins hors de propos.

La pièce enlevée est confiée intacte à l'anatomo-pathologiste et celui-ci, après avoir prélevé tous les ganglions axillaires sans les dégager de leur atmosphère cellulo-graisseuse, en pratique l'examen systématique : de cet examen, nous tirons de nouvelles conclusions thérapeutiques.

Si les ganglions sont intacts (cas « 50 I a », « 50 II a »), nous admettons que l'irradiation post-opératoire est facultative ; mais si nous pensons que l'irradiation thoraco-axillaire n'est pas sans inconvénient, celle des régions sus-claviculaire et mammaire interne nous paraît au contraire très défendable et nous avouons ne pas pouvoir conclure formellement.

On peut en effet admettre que l'ablation chirurgicale a été suffisante et qu'il est préférable de garder en réserve, contre une récidive possible, l'action des rayons X plutôt que d'être un jour gêné par une irradiation antérieure. Telle est notre conduite dans le cancer encore localisé à la glande.

Au contraire, lorsque les ganglions sont histologiquement envahis (« 50 I b », « 50 II b ») la radiothérapie post-opératoire paraît s'imposer sans discussion possible.

Toutes les statistiques et la nôtre, confirment formellement cette façon de faire qui amène une amélioration certaine du devenir des malades. Seule, varie l'appréciation chiffrée de cette amélioration.

En effet, si l'on examine les résultats chirurgicaux tels qu'on les trouve groupés dans les travaux statistiques de Lane-Claypon, Dawson et Todd, Hintze, Pack et Livingstone par exemple, et qui portent sur des milliers de cas, on constate que le taux de survie, après cinq ans, est en moyenne de 30 à 35 p. 100 (stades I et II de Steinthal réunis).

L'adjonction de la radiothérapie élève ce pourcentage d'une façon certaine et, si l'on considère, ainsi que l'a fait Maisin (1), les statistiques des principaux Instituts du Cancer, on constate que la mortalité au cours des 3 premières années est nettement plus importante pour les cas uniquement opérés. Après un an, les survies après irradiations post-opératoires sont de 90 p. 100 contre 70 p. 100 pour les cas par chirurgie seule ; après deux ans : 77 p. 100 contre 51 p. 100 ; après trois ans : 66 p. 100 contre 43 p. 100, et après cinq ans : 50 p. 100 contre 35 p. 100.

On ne peut donc nier la valeur de l'irradiation post-opératoire.

(1) J. Maisin : *Le rôle des radiations dans le traitement des cancers du sein.* Congrès des radiologistes de langue française. Genève, juillet 1948.

Technique d'irradiation post-opératoire

La radiothérapie post-opératoire est, en principe, destinée à stériliser, on le sait, les cellules néoplasiques éventuellement persistantes dans le champ opératoire et, d'autre part, à agir sur les relais ganglionnaires non touchés par l'intervention, surtout sur les ganglions sus-claviculaires et rétro-claviculaires et, éventuellement, sur les ganglions mammaires internes.

Les irradiations sont commencées quand la cicatrisation est déjà en bonne voie et que nous sommes en possession du résultat de l'examen histologique de la pièce opératoire, c'est-à-dire environ 15 jours après l'intervention chirurgicale. Mais si l'examen clinique l'indique ou mieux l'examen extemporané, il n'y a aucun inconvénient, à notre avis, à entreprendre la radiothérapie post-opératoire plus précocement. Celle-ci ne semble pas gêner d'une manière notable la cicatrisation de la plaie si l'on emploie la méthode des doses fractionnées.

D'une manière générale, plus l'intervention est tardive et l'extension de la tumeur importante, plus les doses distribuées doivent être élevées.

Voici les techniques utilisées à l'Institut du Cancer :

1° Après Halsted normal :

Les champs sont limités à deux, parfois à trois.

Le champ supérieur comprend les régions sus- et sous-claviculaire et la région axillaire.

Le champ inférieur comprend toute la partie inférieure de la zone opératoire.

Le champ supérieur est traité sous une tension de 200 Kv. avec une filtration de 1 mm. Cu + 2 mm. Al. Distance anticathode-peau : 50 à 60 cm., le rayon axial étant légèrement incliné dans le sens caudo-cranial. Le champ intéresse fatalement la majeure partie de l'apex, et doit être étendu jusqu'à la partie interne de la clavicule et même, jusqu'à la fourchette sternale.

Nous effectuons habituellement sur ce champ, 2 séances de 250 r chacune par semaine. La dose totale varie entre 2.000 et 2.500 r.

Pour le *champ inférieur*, on utilise habituellement la technique suivante :

Tension : 180 kv., filtration : 0,5 mm. Cu + 2 mm. Al. ; distance anticathode-peau : 50 à 60 cm. ; rayon incident un peu oblique de dedans en dehors pour éviter autant que possible une irradiation trop importante du poumon ; dimensions du champ variables, environ 10 sur 15 cm.

2 séances de 250 r par semaine. Dose totale : 1.750 r à 2.000 r.

Nous avons aussi utilisé une tension de 200 kv., filtration : 1 milli-

mètre Cu, mais nos préférences actuelles vont à la technique précédente.

Souvent, il est nécessaire d'adjoindre un champ axillaire, surtout dans les cas où l'examen histologique montre l'envahissement du tissu cellulaire péri-ganglionnaire de l'aisselle : rayon normal parallèle à l'axe des vaisseaux axillaires, malade couchée sur le côté sain, champ de 8 cm. × 8 cm. environ, en évitant un recoupement avec les deux champs précédents, au besoin par un tatouage cutané. Dose : 250 r par séance, deux séances, par semaine. Dose totale : 2.000 r à 3.000 r.

En cas d'abduction difficile du bras, ce champ axillaire direct est remplacé par un secteur axillaire postérieur.

2° Dans certains cas, nous avons employé une technique particulière, préconisée par certains radiologistes (J. Belot), celle des traitements étagés, séparés par un intervalle de 6 mois environ, avec des doses un peu inférieures et légèrement décroissantes.

Cette technique s'inspire de l'idée que ces cures de radiothérapie successives provoquent une sclérose qui entrave le développement éventuel d'une reviviscence tumorale.

3° Assez souvent, nous avons eu à traiter des malades opérées dans d'autres établissements que le nôtre et qui nous sont alors envoyés tardivement. Dans ces conditions, le traitement pratiqué est plus intense et les doses distribuées dans un temps plus court, avec l'espoir de lutter contre une reprise qui serait déjà en cours.

4° S'il s'agit de malades ayant subi par erreur une intervention partielle pour une tumeur présumée bénigne et que l'examen histologique a ultérieurement révélé être maligne, nous employons la technique que nous décrirons plus loin, analogue à la technique d'irradiation pré-opératoire.

Les incidents et les complications d'un traitement post-opératoire sont les mêmes que ceux que nous décrirons au sujet du traitement pré-opératoire.

II. — Dans une seconde catégorie, sont classées *les tumeurs mammaires qui nous semblent de diagnostic évident.*

Le diagnostic est établi sur les caractères qui peuvent se résumer ainsi : dureté et non limitation de la tumeur, infiltration péri-tumorale, adhérence plus ou moins caractérisée à la peau (point de capiton, peau d'orange limitée à la surface de la tumeur, glissement moins facile des plans superficiels sur la masse mammaire) ; adhérence aux plans profonds, qui nous a paru bien rare même dans des formes très évoluées, adénopathie unilatérale ou bilatérale asymétrique. Il est bien évident que le diagnostic est basé surtout sur un ensemble de symptômes

et non pas sur un seul signe, même très net. Nous mettons à part les cancers en poussées évolutives dont les caractères aujourd'hui bien connus, sont rappelés ci-dessus.

Nous sommes les premiers à reconnaître que des erreurs de diagnostic sont inévitables, sinon fréquentes, même en ne tenant compte que de symptômes aussi « indiscutables ». Certaines mammites inflammatoires subaiguës ou chroniques, certaines tuberculoses ou même de rares dystrophies atypiques peuvent donner le change, mais nous croyons qu'un traitement même inutile par les rayons X est sans aucun doute moins dangereux qu'une intervention pratiquée d'emblée et les faits nous donnent raison. Dans cette éventualité, un traitement pré-opératoire par les rayons X est donc entrepris.

En principe, à l'Institut du Cancer la radiothérapie du cancer du sein est considérée comme un *traitement pré-opératoire* et non pas comme un traitement à lui seul curatif, d'accord en cela avec un grand nombre de radiothérapeutes. Nous n'avons donc qu'exceptionnellement tenté des cures par radiothérapie exclusive, sans acte chirurgical.

Nous pensons, en effet, que le cancer du sein, dans ses stades de début, est essentiellement chirurgical et que l'exérèse, après radiothérapie, donne une sécurité plus grande, dans tous les cas où elle peut enlever convenablement en bloc les lésions et le territoire lymphatique suspect.

Parfois, devant le refus des malades d'accepter l'acte chirurgical, le traitement radiothérapique a dû être poursuivi au délà des doses prévues, mais il n'est pas toujours possible de transformer un traitement engagé comme un acte pré-opératoire en traitement curatif.

Nous pensons, en effet, que *le traitement curatif* du cancer du sein par la radiothérapie seule doit être effectué de préférence suivant la technique des « petits champs » telle que la préconise Baclesse de l'Institut du Radium, mais qu'au contraire, le traitement pré-opératoire a intérêt à être utilisé selon la méthode dite des « grands champs ». Il est toujours possible de passer de la technique des grands champs à celle des petits en subdivisant les secteurs, mais cela ne conduit pas aux résultats obtenus en commençant d'emblée par les champs réduits. En particulier, le risque de lésions pulmonaires devient très important et peut entraîner des troubles graves.

Il nous paraît utile de rappeler quelques *considérations anatomiques* qui mettront en évidence les difficultés d'une irradiation homogène d'un cancer du sein avec le territoire lymphatique intéressé.

Frapper tous les tissus cancérisés ou préjugés tels et ne frapper qu'eux, tel doit être l'objectif du radiothérapeute ; ceci n'est possible que si l'on connaît parfaitement la topographie de la région irradiée. Nous n'avons pas à rappeler ici ces notions d'anatomie sans lesquelles il est impossible d'entreprendre de tels traitements.

Nous insisterons cependant sur la variété de volume des seins. L'élément graisseux étant essentiellement variable, on observe des seins de toutes les formes, de la poitrine presque plate jusqu'à la mamelle comme une tête d'enfant, et depuis le sein conique pointant vers le haut jusqu'à la glande flasque s'étalant sur le thorax.

Il est donc évident que les chiffres de transmission des doses de rayonnement sont très relatifs et correspondent à une poitrine de moyen volume. Mais, comme nous le verrons plus loin, les moyens de contention permettront de ramener bon nombre de seins à une forme hémisphérique et à un volume relativement conforme aux mensurations que nous indiquons. Insistons d'ores et déjà sur cette notion de contention, elle est primordiale car, elle seule permet d'établir une technique d'irradiation dépendant au minimum de l'anatomie particulière de chaque patiente. Il faut, bien entendu aussi, tenir compte de la position du sein sur le thorax et de son éloignement plus ou moins grand par rapport à la ligne médiane.

L'épaisseur du sein, c'est-à-dire la distance de la peau au grand pectoral au niveau de l'aréole, varie, on le sait, de 3 à 8 centimètres, la moyenne étant de 4 centimètres. Cependant, les mensurations que nous avons effectuées tout en donnant la même épaisseur moyenne, ont montré des variations plus importantes, les limites extrêmes étant de 1,5 cm. et de 12 cm. Il est d'ailleurs à remarquer que l'épaisseur est extrêmement variable suivant la position de la malade et, tel sein épais de 8 cm. aura 10 cm. avec une contention correcte. Le diamètre est lui aussi, variable, certaines glandes ayant 8 cm. alors que d'autres atteignent 15 cm.

Ces mensurations présentent un grand intérêt, du point de vue de l'établissement de la technique d'irradiation.

Il est indispensable par ailleurs de connaître à quelle profondeur se trouvent les organes intra-thoraciques que l'irradiation de la glande mammaire atteint. Le cœur et les poumons se trouvant directement au-dessous des régions mammaires, il est important de saisir pour chaque patiente la position relative de la surface cutanée et des tissus cardiaques et pulmonaires. On trouve certes des thorax de formes et de dimensions diverses, mais les variations sont ici moins importantes et les chiffres moyens peuvent être utilisés avec peu de modifications. La mesure au compas d'épaisseur des diamètres thoraciques transverse et antéro-postérieur permet de faire les corrections nécessaires. Voici les chiffres habituels, d'après Desjardins et nos mensurations personnelles :

— de la peau à la plèvre : 5,5 cm. ;
— de la plèvre au centre du poumon : 12,5 cm. + ou — 2,5 cm. ;
— de la peau au-dessus du sternum au cœur : 3 cm. ;
— diamètre antéro-postérieur du poumon : 16,5 cm. + ou — 1,5 cm. ;

— diamètre antéro-postérieur du thorax : 21 cm. + ou — 2 cm ;
— diamètre transverse du thorax : 26 cm. + ou — 2 cm.

Tous ces chiffres correspondent au 6e espace intercostal et, de plus, à la ligne médio-claviculaire pour les trois premières mesures.

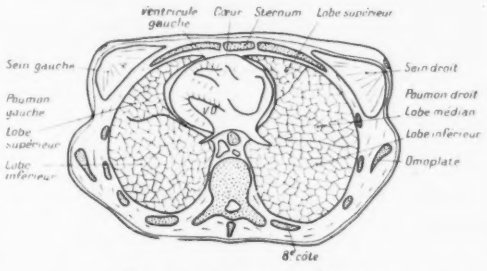


FIG. 1. — Coupe du thorax au niveau de la 7e vertèbre dorsale (d'après TOLDT).

L'irradiation ne sera pas toujours limitée au sein et il est nécessaire d'examiner les coupes de thorax pratiquées plus haut et plus bas. A la hauteur de la 5e vertèbre, se trouvent les vaisseaux de la base du cœur, les dimensions des poumons restant sensiblement les mêmes.

Sur la coupe pratiquée au niveau des clavicules, le volume des apex pulmonaires est restreint et, vers la ligne médiane, on rencontre la trachée, organe particulièrement sensible aux rayons X. Une coupe basse par la 2e vertèbre dorsale est intéressante aussi à considérer.

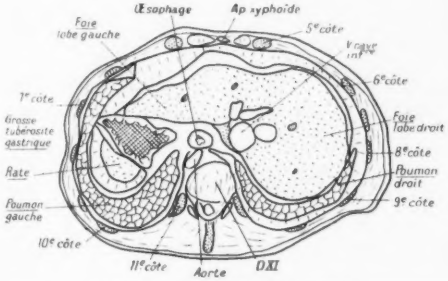


FIG. 2. — Coupe du thorax au niveau de la 11e vertèbre dorsale (d'après DOYEN).

Les mensurations exécutées sur les patientes, ainsi que des schémas tels que ceux que nous avons reproduits (fig. 1, 2 et 3) permettent donc de connaître la position relative des différents tissus et aident à formuler une technique d'irradiation.

Nous n'insistons pas sur ces données classiques.

Connaître le volume et l'emplacement de la tumeur d'une part, sa profondeur par rapport à la peau et sa position par rapport aux éléments fixes tels que le mamelon, sont notions indispensables et il faut en quelque sorte faire un repérage précis dans les trois dimensions, avant d'entreprendre les irradiations.

De nombreuses études ont été faites sur la topographie des *territoires*

lymphatiques du sein, elles sont bien connues et nous ne les mentionnerons pas ici.

Rappelons seulement que les probabilités de propagation et celles du siège de la tumeur (50 p. 100 dans le quadrant supéro-externe) permettent de prévoir l'envahissement axillaire comme le plus fréquent et les statistiques indiquent en effet cette atteinte axillaire dans 40 à 65 p. 100 au moins des cas, contre moins de 10 p. 100 d'envahissement des ganglions sus-claviculaires, cliniquement décelés. Mais l'étendue du territoire lymphatique mammaire allant jusqu'à l'hémi-thorax opposé, entraîne une grande difficulté dans le traitement du cancer du sein et complique l'établissement d'une technique correcte.

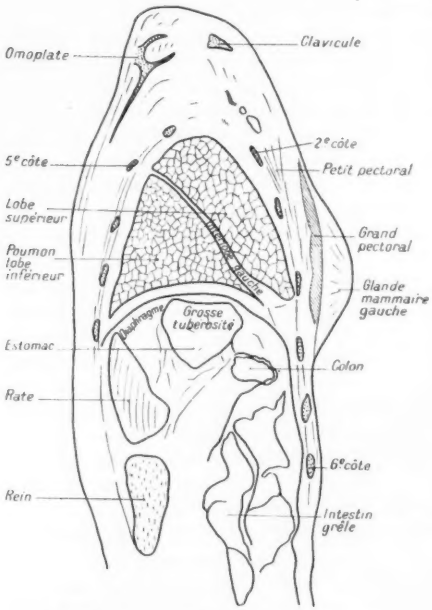


FIG. 3. — Coupe longitudinale.

Nous essaierons d'exposer celle qui a été établie à l'Institut du Cancer et qui sera vraisemblablement modifiée suivant ce que nous observerons dans les années à venir.

IRRADIATION PRÉ-OPÉRATOIRE

Elle a comporté tantôt l'emploi de 3 champs, souvent portés à 4 en fin de traitement, progressivement localisés, tantôt l'emploi de 4 champs d'emblée. Actuellement, nous avons une préférence pour cette dernière technique.

A. *Méthode des grands champs*

Tension : 200 Kv. Filtration : 1 mm. Cu + 2 mm. Al. Localisateur optique. D. focus-peau : 60 centimètres. Dose unitaire par champ : 200 à 250 r. Débit r/minute : 10 à 15.

Répartition des doses : 1 champ par jour suivant le cycle défini plus loin, 6 séances par semaine.

La grandeur des champs cutanés est de l'ordre de 10×18 centimètres (maximum 15×22 cm.).

Les champs sont les suivants (fig. 4) :

1° *Mammaire interne.* — Ce champ intéresse la tumeur et la chaîne mammaire interne. Direction : tangentielle de dedans en dehors (fig. 4, I).

Position de la malade : décubitus latéral du côté malade, le sein surélevé par un sac de sable, le bras écarté du corps à angle droit ; la position de la patiente et l'inclinaison de l'ampoule règlent la direction du faisceau par rapport au gril costal.

La portion humérale du creux axillaire qui est exposée aux rayons est protégée par une lame de plomb.

Délimination du champ : point D : externe du côté sain par rapport à la ligne médiane, au même niveau que le point F défini plus loin ;

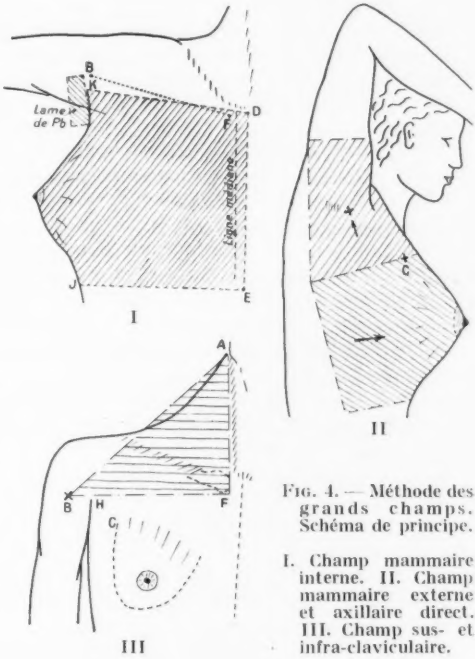


FIG. 4. — Méthode des grands champs. Schéma de principe.

I. Champ mammaire interne. II. Champ mammaire externe et axillaire direct. III. Champ sus- et infra-claviculaire.

D E : parallèle à la ligne médiane, du côté sain par rapport à elle.

Point J : 2 à 3 centimètres au-dessus du bord inférieur du sein.

Point K : correspond au bord antérieur du grand pectoral presque confondu avec B.

Contention du sein : si la glande mammaire est petite et bien ferme, aucun moyen de contention n'est nécessaire, si, au contraire, le sein est très gros, il peut être utile de faire garder, par la patiente, un soutien-gorge (aucun élément métallique), cet artifice permet d'irradier toujours de la même façon le même champ. Enfin, si le sein est flasque, éventualité fréquente, on fait reposer celui-ci sur un sac de sable.

Il est souvent utile, par ailleurs, de protéger le mamelon par un petit morceau de plomb, car sa sensibilité est grande.

Etude du champ : grandeur au niveau de la peau : environ 16 × 20 (± 4) centimètres.

Grandeur efficace : environ 10 (± 2) × 20 (± 4) ; recoupement en profondeur : avec le champ direct axillaire sur la base de la pyramide.

Irradiation du poumon : des radiographies effectuées, on peut conclure que le poumon est en partie irradié par la porte d'entrée mammaire interne, ceci ne doit pas surprendre car la nécessité d'irradier la chaîne mammaire interne et la latéralité du sein empêchent le rayonnement d'être complètement tangentiel au gril costal.

De plus, certaines formes de poitrines interdisent complètement l'irradiation strictement tangentielle (thorax bombé avec sein très latéral par rapport à la ligne médiane).

Il est donc impossible d'éviter entièrement le poumon, mais celui-ci reçoit des doses suffisamment faibles pour ne pas présenter de réactions radiothérapiques importantes.

2° *Mammaire externe.* — Ce champ intéresse la tumeur et la chaîne mammaire externe (fig. 4, II) :

— *Direction :* champ tangentiel de dehors en dedans ;

— *Position de la malade :* décubitus latéral du côté sain, la glande soutenue par des sacs de sable, bras levé, avant-bras posé sur la tête.

— *Délimitation du champ :* point C : correspond au bord postérieur du grand pectoral et au point de flexion du sein (de même que dans la méthode des petits champs).

Bord supérieur du champ : perpendiculaire à l'axe du corps, à déterminer par un autre point tatoué.

Bord inférieur du champ : continue le bord inférieur du champ mammaire interne.

— *Contention du sein :* nécessaire avec les gros seins ; la position du bras levé fixe en général les petits seins dans une position bien définie.

Protéger le mamelon si c'est nécessaire.

Etude du champ : Grandeur du champ cutané : environ 18 (± 2) × 16 (± 2 cm).

Recoupement en profondeur : avec le champ claviculaire sur les ganglions infra-claviculaires.

Irradiation du poumon : presque nulle ainsi que le montrent les examens radiographiques pratiqués en position d'irradiation.

3° *Axillaire direct.* — Intéresse le relais axillaire.

— *Direction :* axe du faisceau confondu avec celui de la pyramide axillaire.

— *Délimitation du champ :* bord inférieur : le bord supérieur du champ mammaire (2 points tatoués à l'encre de Chine).

Bord supérieur : arbitraire, tel que le champ ait au moins 15 centimètres de hauteur.

Protection du larynx par une lame de plomb.

— *Position de la malade :* décubitus latéral côté sain, soutenue par des sacs de sable, bras levé ; avant-bras posé sur le front.

Etude du champ : grandeur vraie $16 \pm 2 \times 14 \pm 2$, soit en moyenne 15×15 centimètres.

4° *Champ claviculaire.* — Intéresse les relais infra- et sus-claviculaire, rétro-claviculaire, et le sommet de la pyramide axillaire (fig. 4, III).

C'est au niveau de ce champ que réside une grande partie de l'intérêt de la méthode qui réalise une irradiation homogène d'une grande partie du territoire lymphatique.

— *Direction :* pratiquement verticale, la malade étant en décubitus dorsal strict ou légèrement inclinée dans le sens caudo-cranial.

— *Position de la malade :* décubitus dorsal, le bras contre le corps, la tête tournée vers le côté sain.

Protection du larynx par une lame de plomb.

— *Délimitation du champ :* point A : pointe de la mastoïde, dans le but d'irradier les ganglions cervicaux inférieurs.

Point F : bord inférieur de la tête de la clavicule.

Point B : tel que la ligne B F passe par H. Sommet au pli de flexion axillaire.

Etude du champ. — Grandeur vraie : triangle de 20 centimètres de côté, réalisant un toit, équivalence avec un champ carré de 13×13, recoupement en profondeur avec le champ axillaire direct.

Rendement en profondeur obtenu avec les grands champs (fig. 5) :

Des mesures que nous avons pu effectuer, il ressort que la dose reçue par le centre d'un sein de 5 centimètres d'épaisseur, est ainsi répartie :

par le champ mammaire interne, environ 73 p. 100 de la dose incidente ;

par le champ mammaire externe, environ 65 p. 100 de la dose incidente ; soit au total à peu près 140 p. 100 de la dose cutanée reçue.

Dose reçue par le sommet de la pyramide axillaire :

par le champ axillaire direct : environ 86 p. 100 de la dose cutanée.

par le champ claviculaire : environ 38 p. 100 de la dose cutanée, soit environ 125 p. 100 de la dose cutanée (à égalité de dose sur chacun des deux champs).

Champs supplémentaires. — *Champ médian mammaire* : parfois nécessité par un sous-dosage de la ligne mamelonnaire, ce champ a en général 3 centimètres de largeur et une dizaine de centimètres de hauteur, il sera irradié directement, le faisceau étant dirigé vers la tumeur, la distance focale étant plus courte.

— *Champ axillaire postérieur :* est employé parfois dans le but de laisser « reposer » le champ axillaire direct, il ne présente aucune particularité.

La malade est couchée sur le ventre, le bras légèrement en abduction la tête tournée du côté sain. Champ : 15 × 15 centimètres, rayon central normal à la peau.

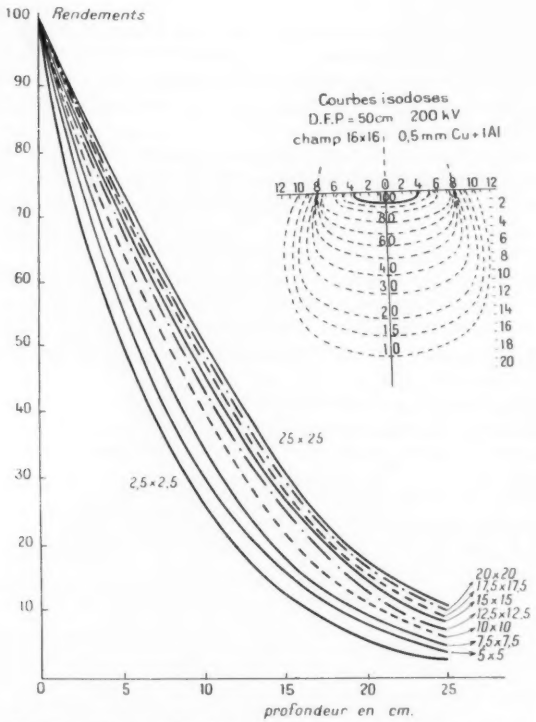


FIG. 5. — Rendement en profondeur et grandeur des champs. D. F. P. = 50 cm. 200 Kv. Tension constante. 1 mm. Cu + 2 mm. AL.

Variante de la méthode. — Dans le but d'accélérer le traitement, il est possible de supprimer une séance sur trois en fusionnant en un seul champ, les champs mammaires externe et axillaire, cette technique n'est possible qu'avec des thorax et des seins de très petites dimensions Quand l'anatomie de la malade permet cette méthode des trois champs, le traitement est beaucoup plus court et mieux supporté par les patientes.

Il est d'ailleurs possible de commencer avec trois champs et de terminer le traitement avec quatre, au fur et à mesure que la nécessité d'un centrage plus petit se fait sentir.

Conduite du traitement. — Celui-ci est effectué à raison d'une séance de 250 r par jour, 6 par semaine. Au 41e jour du traitement, chaque champ a reçu 2.250 r. A ce moment, la peau commence à rougir fortement, surtout dans le creux axillaire, les corps gras, les onguents vitaminés où à la pénicilline atténuent cette réaction et le traitement peut être continué sans interruption. A la 8e semaine, la dose de 2.750 r est généralement atteinte sur chaque champ.

Le traitement terminé, les malades sont examinées conjointement par le chirurgien et le radiothérapeute.

Plusieurs éventualités sont à envisager selon l'état initial minutieusement noté sur l'observation des malades et leur aspect post-radiothérapique.

A. — Un certain nombre de cas classiquement opérables avant le traitement, sont, le plus souvent, très améliorés. Parfois, la tumeur a disparu. Ils sont opérés après la fin de la réaction cutanée : en principe entre quinze et trente jours après la fin de la radiothérapie.

Depuis que l'irradiation pré-opératoire est devenue systématique, nous avons fait deux remarques contradictoires mais que nous tenons à signaler ici : d'une part, les œdèmes du bras post-opératoires qui étaient naguère une véritable hantise ont pratiquement disparu, bien que les constatations histologiques s'accordent à décrire des lésions de sclérose évocatrices de stase circulatoire. Et, d'autre part, les suites opératoires sont certainement moins simples que jadis : les désunions partielles sont fréquentes et fréquents aussi les écoulements ou les rétentions lymphatiques obligeant à de multiples ponctions. Nous avouons ne pas avoir d'explication satisfaisante de ces faits, pas plus que n'ont d'ailleurs été expliqués les œdèmes post-opératoires, à moins qu'il ne faille considérer que le moment opératoire modifié aujourd'hui est à la base de ces changements.

B. — D'autres malades sont indiscutablement améliorées mais, certaines, inopérables avant l'irradiation le demeurent après le traitement : la contre-indication peut tenir, soit à la tumeur elle-même, demeurée volumineuse et noyée dans l'œdème, soit au volume persistant d'adénopathies peu mobiles. Ces malades sont rendues au radiothérapeute pour un traitement complémentaire. On tente alors d'atteindre 3.500 r au niveau des champs tangentiels et 1.000 r par le champ médian.

L'intervention est parfois rendue possible après ce nouveau délai et ce nouveau traitement.

Toutefois, la régression de la tumeur est presque constante, mais elle est de chronologie variable, soit précoce après 800 r, soit tardive, après 3.000 r, soit même retardée sur un certain temps après la fin du traitement. Les changements de volume et de consistance de la tumeur sont parfois difficiles à apprécier, car la glande mammaire est fréquemment infiltrée d'œdème, seule la transillumination permet une différenciation précise. La régression des adénopathies est généralement plus lente que celle de la tumeur primitive.

Les réactions cutanées et profondes ont presque toujours disparu 3 ou 4 semaines après la fin du traitement.

Mesures des doses tumorales

1° pour 2.750 r distribués sur deux champs, la dose à 5 centimètres de profondeur atteint 3.850 r environ.

2° avec deux champs : mammaires externe et interne de 3.000 r chacun, et un champ médian de 1.000 r, la dose à 5 centimètres de profondeur est d'environ 4.800 r.

3° Avec deux champs tangentiels de 3.500 r chacun et un champ médian de 1.500 r, la dose, au centre, à 5 centimètres est de 5.770 r environ.

Nous avons noté que l'effet carcinostatique est obtenu pour des doses tumorales de 3.000 à 5.000 r ; doses qui sont obtenues avec les grands champs que nous avons spécifiés ci-dessus.

Accidents

1° *Réactions cutanées immédiates :* celles-ci sont généralement faibles si l'on prend la précaution de graisser la peau dès le début des irradiations, cependant les lésions de radio-épidermite ne sont pas rares. Elles guérissent parfaitement, on le sait.

Réactions sanguines : elles sont rarement importantes et sont prévenues par l'usage régulier des médicaments hémopoïétiques (foie de veau, acide folique, etc.). Des hémogrammes fréquents permettent de prévoir anémie et leucopénie et de lutter en temps utile par les médications classiques.

Le mal des rayons est variable selon les patientes, le plus souvent bénin. Il est calmé et éventuellement prévenu par les sédatifs nervins, belladone, vitamine PP, adrénaline, etc. Ces troubles n'ont jamais été suffisamment intenses pour nécessiter une interruption du traitement.

2° *Accidents tardifs :* nous n'avons jamais noté d'accidents tardifs d'orde général.

Les *accidents cutanés* sont nuls au moment de l'intervention mais on voit apparaître assez fréquemment des télangiectasies et des taches pigmentées ou achromiques dans les mois suivant le traitement.

Complications pulmonaires. La radiothérapie des cancers du sein peut (surtout après les doses élevées obtenues pour le double traitement pré- et post-opératoire) dans un pourcentage assez faible de cas (2 à 3 p. 100) s'accompagner de troubles pulmonaires et d'images pulmonaires anormales dont deux d'entre nous ont repris récemment l'étude avec Lemoine sous le nom de « poumon radiothérapique ».

Apparaissant à une date variable, en cours de traitement ou des mois après, les troubles pulmonaires peuvent se voir chez des femmes de tout âge sans antécédents pulmonaires. Il s'agit soit d'une toux coqueluchoïde, soit d'accients infectieux aigus, mais transitoires, soit dans certains cas, sources d'erreur de diagnostic et de pronostic, d'hémoptysies minimes ou d'épanchement pleural.

Les aspects radiologiques sont sans rapport avec l'importance des troubles fonctionnels. Ils ont toujours un caractère particulier : ils sont unilatéraux, répondant au poumon sous-jacent au sein irradié, n'atteignant parfois qu'une partie du poumon. Il peut s'agir soit du groupement de quelques fins nodules reliés par des traînées pénicillées, soit d'images ulcéro-nodulaires d'aspect (sans qu'il y ait ulcération), soit d'images rétractiles étendues à tout l'hémithorax, soulevant le diaphragme en toit, déviant la trachée et couvrant tout un poumon de larges traînées opaques et de nodules disséminés.

Toutes ces images, même les plus impressionnantes par leur diffusion à tout un hémi-thorax, peuvent ne s'accompagner d'aucune symptomatologie fonctionnelle. Elles peuvent être labiles, disparaissant en quelques jours ou évoluer par remaniements répétés au cours de poussées s'étageant sur plusieurs années. Le pronostic en est toujours bénin ; nous n'avons observé qu'un décès par infection gangréneuse surajoutée.

De telles images ne doivent pas être confondues avec les métastases ou une tuberculose surajoutée. Elles ne contre-indiquent en rien la chirurgie ou une reprise de la radiothérapie.

Ces accidents pulmonaires — qui semblent en grande partie liés à la réaction aux rayons X de la muqueuse bronchique — peuvent être rendus moins fréquents en utilisant au maximum des irradiations tangentielles.

Les autres techniques

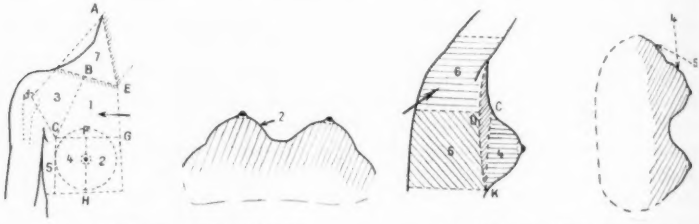
En dehors du procédé des grands champs, les différents auteurs ont surtout utilisé deux autres techniques :

1° L'une comprend la *radiothérapie à très grands champs* avec deux portes d'entrée couvrant tout l'hémi-thorax : l'une antérieure et l'autre

postérieure. Elle est habituellement employée avec une grande distance focale et des doses de l'ordre de 100 à 150 r par jour. Nous y avons eu recours plusieurs fois, mais elle a toujours entraîné des complications pulmonaires.

Elle a l'avantage de réaliser une irradiation particulièrement homogène de l'hémi-thorax et peut rendre service dans certains cas très avancés, quand il y a essaimage à distance de la tumeur. Elle précède alors un traitement radiothérapique conduit suivant la méthode décrite précédemment.

2° *La méthode des petits champs.* — Nous prendrons pour type la technique que préconise Baclesse. Le territoire intéressé est subdivisé



I. Malade en décubitus dorsal. II. Malade en décubitus latéral.

Fig. 6. — Méthode des petits champs (Baclesse). Schémas de principe.

en 7 champs de surface à peu près identique, 10 × 10 cm. ou 10 × 12 cm., conformément au schéma ci-joint (fig. 6, I et II).

On effectue chaque jour deux séances de 200 r chacune, en donnant 3.500 r à 4.000 r par champ. L'étalement du traitement complet s'effectuant sur un temps variant de 3 mois à 4 mois.

La mise en place doit être établie par le médecin lui-même, ou par un assistant qualifié, en utilisant un localisateur optique.

Comme nous l'avons déjà dit cette technique paraît très efficace comme tentative de traitement exclusif du cancer du sein.

3° Exceptionnellement, nous avons utilisé des champs nombreux, jusqu'à 7, *à très courte distance focale*. La photographie ci-jointe en donne un exemple. En employant une tension de 200 Kv., une filtration de 1 mm. Cu et une distance anticathode-peau de 23 centimètres seulement (fig. 7), quelques malades ont été ainsi traitées. Elles ont présenté de fortes réactions cutanées et nous avons constaté un manque d'action en profondeur qui a toujours été suivi d'une nouvelle évolution de la tumeur.

Toutefois, cette méthode, à courte distance : 23 ou 30 centimètres, peut donner des résultats intéressants sur des seins petits et flasques

permettant l'irradiation de la tumeur par 2 champs opposés, et de profil, le recoupement du rayonnement pouvant s'effectuer facilement au niveau de la tumeur elle-même. (Malade couchée sur le côté malade, puis sur le côté sain, sein soulevé et étalé sous le localisateur par un sac de sable ou un socle de bois).

TÉLÉRADIOTHÉRAPIE PRÉ-OPÉRATOIRE

En complément du traitement localisé que nous avons décrit, la télérœntgenthérapie a été utilisée systématiquement comme traitement pré-opératoire.

Cette méthode consiste, on le sait, à soumettre la patiente à une irradiation rœntgénienne de tout le corps.

Technique d'application. — Le sujet est étendu tantôt en décubitus, tantôt en procubitus, l'ampoule se trouvant à 2 m. 70 au-dessus de la malade. La filtration, pour une tension de 200 à 300 Kv. est de 0,5 mm. Cu + 2 mm. Al. Le rayon normal est centré sur l'ombilic.

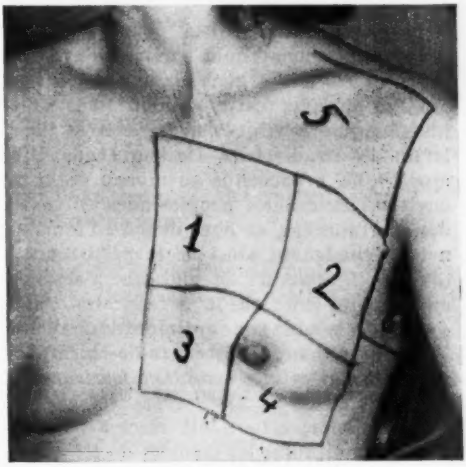


FIG. 7.
Irradiation au sein à 23 cm., champs multiples.

Les doses sont de l'ordre de 10 à 15 r par séance, les applications sont répétées 2 ou 3 fois par semaine jusqu'à une dose totale de 200 à 250 r (100 ou 120 r en avant et autant en arrière).

Les traitements ne doivent être entrepris qu'après numération globulaire, et des hémogrammes sont pratiqués toutes les semaines. Si l'on observe une anémie ou une leucopénie, l'irradiation est suspendue, et la patiente soumise à un traitement reconstituant de la formule sanguine. La rœntgenthérapie ne sera reprise qu'après retour à une formule normale.

Signalons que Mallet préconise une technique de télérœntgenthérapie segmentaire analogue à celle de Teschendorff, la distance du foyer au patient étant de 1 m. 40, le tronc et l'abdomen irradiés par 4 champs,

2 antérieurs et 2 postérieurs. Les doses sont alors de l'ordre de 50 à 100 r par champ et par jour, pour atteindre une dose totale de 100 à 1.500 r par champ. Santy, Dargent et Papillon (Lyon) ont repris récemment une technique analogue et rapportent d'intéressants résultats. Nous n'en avons pas d'expérience personnelle.

La télérœntgenthérapie est pratiquée systématiquement à l'Institut du Cancer comme temps pré-opératoire six à huit semaines après le début des irradiations du sein et des aires lymphatiques. La radiothérapie totale est alors commencée avec les constantes précédemment indiquées, la dernière application étant effectuée la veille de l'intervention.

A quel moment doit-on opérer ?

Personnellement, nous sommes d'avis que l'acte opératoire doit être pratiqué environ 1 mois après la fin des irradiations locales.

Pour appuyer cette opinion nous nous basons sur les examens histologiques pratiqués après exérèse dans des délais variables après la fin des irradiations. De leur étude, il ressort que 2 à 3 semaines après 4.000 r parvenus au niveau de la tumeur et étalés sur 1 mois environ, les cellules néoplasiques en activité sont rares, tandis que dans certains cas, au bout de 6 à 10 semaines, la repousse cellulaire est nette, témoignant ainsi de la persistance d'éléments insuffisamment touchés. Il apparaît de plus que l'action sur le tissu conjonctif est un peu plus lente que la nécrose des cellules tumorales, un délai de 4 semaines semble donc optimum pour avoir la meilleure stase tumorale.

A ces traitements directs radio-chirurgicaux, nous adjoignons depuis quelques années une *castration ovarienne*, qui est volontiers confiée au radiologiste.

En principe, celle-ci est réservée aux malades jeunes du premier groupe et à toutes les malades du second. La radiothérapie pelvienne étant faite, suivant les cas, avant ou après l'intervention chirurgicale mammaire.

La castration radiothérapique est préférée à l'intervention, celle-ci semblant parfois susceptible, d'après notre expérience, de déclencher une poussée évolutive ou une flambée métastatique.

Les constatations de métastases ovariennes récemment signalées par Dargent, Sicard et d'autres auteurs, sont certes impressionnantes. On peut l'interpréter de deux façons : soit comme une localisation élective d'un cancer à affinité génitale, la métastase se développant au niveau de l'ovaire et mourant ailleurs et, dans cette éventualité, la castration chirurgicale serait évidemment préférable. Mais, on peut aussi admettre que l'intervention pelvienne a permis de constater fortuitement une localisation de hasard et supposer que si l'ablation d'un autre organe ou un prélèvement quelconque eût été fait, des métastases latentes y auraient été peut-être constatées. Dans cette dernière

éventualité, la radiothérapie pelvienne aux doses habituelles ne vaut sans doute pas mieux que l'intervention chirurgicale, mais toute thérapeutique étant vaine, elle reste préférable à l'intervention.

Nous ajouterons que nous avons tendance, tout au moins dans les cas où le diagnostic clinique laisse quelques doutes, à faire un examen per-opératoire, même dans les interventions post-radiothérapiques.

La tâche de l'histologiste est ici particulièrement délicate : il faut tenir compte des constatations cliniques, de l'examen mammaire et de celui des ganglions prélevés en même temps que la tumeur suspecte. Il faut aussi savoir ne retenir que les réponses formelles. L'opération en deux temps, par erreur de diagnostic histologique, nous paraît cependant bien moins grave dans ces cas que chez les malades non irradiées.

Quoi qu'il en soit, nous n'avons pas eu à nous repentir de cette manière de faire et des quelques interventions conservatrices qui ont été rendues possibles par cette technique.

Radiothérapie post-opératoire après traitement pré-opératoire

Elle s'inspire des principes que nous avons énoncés pour le traitement post-opératoire non précédé de radiothérapie. Les doses seront simplement moins importantes et plus étalées.

Radiothérapie exclusive

Nous n'avons qu'une expérience trop restreinte de la thérapeutique utilisée seule pour que nous puissions en faire état ici.

Cependant, certains auteurs, on le sait, préconisent l'emploi exclusif des radiations et les résultats obtenus peuvent militer en faveur de cette technique, à la condition, bien entendu, qu'une biopsie préalable ne laisse aucun doute sur la réalité du cancer.

Rappelons que Keines a signalé en 1937, avoir obtenu 71 p. 100 de guérisons par la radiothérapie utilisée seule (stade I de Steinthal).

En fait, il existe peu de statistiques se rapportant à un nombre de cas suffisants traités systématiquement par la radiothérapie, sans adjonction du temps chirurgical pour qu'on en puisse tirer des conclusions précises. Cependant, la statistique de Maisin (Congrès des radiologistes de langue française, Genève, juillet 1948) qui porte sur 314 malades permet de porter un jugement sur cette méthode.

Nous n'avons pas à décrire ici cette technique, particulière à son auteur, rappelons seulement qu'elle comporte l'association de la

télécuriethérapie ou de la rœntgenthérapie à la curiepuncture (Curie-Halsted). Les résultats en sont superposables à ceux des meilleurs résultats de radiothérapie post-opératoires et sont toujours supérieurs à ceux des survies chirurgicales.

Les tableaux parus récemment dans les statistiques du Holt Radium Institute de Manchester et qui viennent d'être publiés par Paterson, sont également intéressants à étudier : la survie, au bout de 5 ans pour les cancers du sein traités uniquement par les radiations est de 55 p. 100 (stade I), 39 p. 100 (stade II), 19 p. 100 (stade III), soit une moyenne de guérisons de 40 p. 100.

Baclesse, enfin, en utilisant la méthode d'irradiation par petits champs dont nous avons parlé ci-dessus, obtient après 5 ans, un pourcentage de guérisons analogue aux résultats de Maisin.

Ces chiffres apportent la preuve de l'action manifeste des rayonnements sur les cancers du sein, et, il est possible que l'emploi des radiations seules, se substitue dans l'avenir, au moins pour certains cas, à l'association radio-chirurgicale, actuellement plus communément employée.

Traitement des récidives et des métastases

Les reprises évolutives qui se manifestent sous l'aspect de récidives locales ou de métastases à distance sont souvent traitées avec succès par la radiothérapie.

Récidives cutanées : on sait la fréquence des récidives cutanées au voisinage des cicatrices opératoires.

a) Lorsqu'elles sont minimes et peu infiltrantes, elles sont justiciables de la radiothérapie de contact (type appareillage Philips). Nous pratiquons de préférence, des irradiations filtrées par, 2 mm. d'aluminium, à doses protractées, soit 500 r tous les deux jours jusqu'à concurrence de 3.000 r à 4.000 r. Pour les lésions très superficielles la radiothérapie de contact à pu nous donner de bons résultats.

Nous n'avons pas encore l'expérience de la radiothérapie à voltage de 100 Kv. et à courte distance, qui peut sans doute donner des résultats intéressants dans ce cas.

b) Si les noyaux cutanés sont infiltrants, il est rationnel de recourir à la radiothérapie moyennement pénétrante : 150 Kv. sous 5 mm. Al. Ou bien 180 Kv. sous 0,5 mm. Cu + 2 mm. Al, avec des distances focales de 25 à 40 centimètres, en administrant 250 à 300 r par séances tri-hebdomadaires jusqu'à une dose totale de 3.000 à 4.000 r, suivant les réactions cutanées; les territoires irradiés seront entourés de caches de plomb.

c) Lorsque les propagations cutanées sont disséminées à toute la paroi thoracique, nous pratiquons des irradiations à la distance de

1 mètre ou 1 m. 20 avec des doses de 100 à 120 r *pro die* jusqu'à 1.000 à 1.500 r et 2.000 r par secteur thoracique, et en incidence rasante.

Métastases ganglionnaires. — Elles sont traitées par radiothérapie pénétrante sous 200 Kv. Filtration : 1 mm. Cu + 2 mm. Al. D. F. : 40 cm. à 50 cm. Les doses par séance sont de l'ordre de 200 à 250 r, au rythme de 4 à 5 applications par semaine jusqu'à une dose totale de 3.000 à 3.500 r suivant les réactions cutanées. L'irradiation est faite par deux portes d'entrée, l'une sus-claviculaire, l'autre cervicale postérieure, en ce qui concerne les métastases de cette région.

Métastases osseuses. — Il faut ici distinguer les atteintes localisées et les atteintes généralisées.

Parmi les métastases localisées les plus courantes sont, on le sait, celles du rachis lombaire ou dorsal. Si, après un examen radiographique complet préalable, elles paraissent limitées à un ou deux corps vertébraux, nous pratiquons une irradiation localisée en feux croisés par deux champs latéro-rachidiens orientés sur la zone métastatique. Tension : 200 Kv. ; Filtration : 1 mm. Cu + 2 mm. Al. à 40 cm. ou 50 cm. de distance, en administrant au total 2.500 r à 3.000 r par secteur en séances de 200 à 250 r.

Lorsque l'ostéose cancéreuse est limitée, comme il est fréquent, à la seule ceinture pelvienne, le traitement est appliqué en radiothérapie segmentaire, par deux champs à 1 mètre de distance, l'un ventral, l'autre dorsal, en administrant 100 à 150 r par séance, jusqu'à 1.500 à 1.800 r par secteur.

Si les métastases sont étendues à une grande partie du squelette, rachis et bassin par exemple, la *télérœntgenthérapie* est appliquée dans les conditions précédemment indiquées.

Les métastases viscérales, pleurales, pulmonaires réagissent mal aux rayons X. Mallet signale cependant des résultats intéressants dans les pleurésies cancéreuses. Par contre, les ensemencements pulmonaires sont rebelles, quelle que soit la technique employée.

Les métastases cérébrales sont parfois favorablement influencées et l'on voit régresser rapidement, mais momentanément, certains déficits moteurs.

Les autres localisations viscérales, telles que les métastases hépatiques, ne sont pas modifiées par la radiothérapie.

Curiethérapie

Nous n'avons pas une large expérience de la curiethérapie des cancers du sein, celle-ci n'ayant été utilisée que pour un petit nombre de malades (8) et presque toujours dans des cas très évolués.

Le plus souvent, le traitement a été effectué en deux temps : curiepuncture, en particulier pour les formes ulcérées, suivie d'une application externe par foyers de 30 milligrammes de radium placés à 4 ou 5 centimètres de distance du plan cutané et agissant par feux croisés.

Presque toujours, nous avons constaté la cicatrisation totale ou presque totale des ulcérations et une diminution de la masse tumorale. Mais les survies n'ont guère dépassé 2 à 3 ans.

Une seule de nos malades traitée en 1939 par télécuriethérapie a été opérée ensuite. Le sein s'est montré indemne de cellules néoplasiques, mais l'action du rayonnement γ avait été insuffisante au niveau des ganglions axillaires qui renfermaient encore des éléments en activité. Cette malade est actuellement (1948) sans récidive.

Nous ne pouvons donc formuler aucune conclusion, sinon que cette méthode mérite d'être reprise et développée.

Statistique des cancers du sein traités ou examinés a l'Institut du Cancer entre 1921 et 1943

Sur 2.100 malades atteintes de cancer du sein enregistrées par notre service d'archives au cours de ces 22 années, 214 seulement ont été entièrement traitées par nous. Nous ne pouvons naturellement faire état que de ces seules malades et, encore, devons-nous décompter à part 10 cas d'épithéliomas dendritiques intra-canaliculaires.

De tels chiffres expliquent notre refus de calculer des pourcentages, à l'exception des rares séries comportant plus de cent observations comparables.

Parmi ces 204 malades, la plupart a été traitée par l'association radio-chirurgicale — 167 — (nous reviendrons plus loin sur les modalités de notre technique) 37 seulement ont été opérées sans adjonction de radiothérapie, les unes par principe, les autres ont été observées à une époque où la radiothérapie était exceptionnellement pratiquée. Certaines malades ont enfin refusé le complément thérapeutique qui leur était proposé.

A. — *Cancers traités par la chirurgie seule.* — Cette catégorie de malades comprend plusieurs variétés.

— 12 malades étaient porteuses de cancer de petit volume, sans adénopathie cliniquement perceptible et sans envahissement histologique des ganglions. La chirurgie isolée a été délibérément utilisée chez elles.

— 10 ont passé sans récidive, ni métastase le cap des cinq ans ; deux ont récidivé respectivement après 8 mois et un an, répondant vraisemblablement à des formes évolutives alors mal ou peu connues.

— 10 autre malades, bien que présentant un envahissement

ganglionnaire histologiquement constaté n'ont pas été irradiées soit parce qu'opérées avant la pratique courante de la radiothérapie post-opératoire, soit par refus de ce traitement.

— 5 ont dépassé cinq ans de survie,

— 2 ont été perdues de vue,

— 3 ont récidivé les 2, 3 et 5e années.

— Quinze autres malades enfin présentaient des tumeurs importantes avec adénopathies considérables et envahissement ganglionnaire. Opérées, elles ont refusé l'irradiation post-opératoire. Nous refuserions aujourd'hui d'opérer ces malades sans irradiation pré-opératoire ; les résultats désastreux ont bien confirmé cette manière de voir :

— 8 malades ont été perdues de vue précocement,

— 3 sont décédées de reprise évolutive ou de métastases,

— 2 ont récidivé au cours de la première année,

— 2 seulement ont été suivies 4 et 7 ans sans récidive.

Ces deux dernières opérées ont donc seules bénéficié de l'intervention.

Ces résultats condamnent donc sans appel l'intervention chirurgicale isolée dans les cancers volumineux accompagnés d'adénopathie importante, même ne présentant pas, par ailleurs, de contre-indications opératoires « classiques ».

Nous ouvrirons ici une parenthèse pour dire un mot des résultats obtenus dans le traitement des épithéliomas dendritiques intra-canaliculaires.

— 5 malades ont été opérées avant que la tumeur n'ait effondré la basale, toutes sont restées guéries, après intervention plus ou moins étendue, mais limitée au sein, après des périodes de 6 à 15 ans.

— 3 malades ont été opérées par amputation élargie du sein avec curage ganglionnaire et ablation des pectoraux, pour des tumeurs ayant envahi le tissu conjonctif : deux sont guéries depuis 8 et 15 ans, et une malade opérée en juin 1940 a été perdue de vue.

— 2 malades enfin ont récidivé après une intervention qui fut limitée, malgré l'envahissement du tissu conjonctif, par suite d'une erreur de diagnostic histologique per-opératoire : réopérées secondairement, elles ont été suivies, guéries pendant 6 et 2 ans.

Nous considérons donc actuellement que l'ablation large en un second temps, discutable en matière d'épithélioma vrai, s'impose sans discussion en ce qui concerne l'épithélioma intra-canaliculaire

B. — *Cancers traités par l'association radio-chirurgicale.* — Nous rappelons que cette association thérapeutique comporte :

1° dans les cas de diagnostic clinique incertain, une intervention chirurgicale conduite sous le contrôle d'un examen histologique per-opératoire, suivi de radiothérapie post-opératoire ;

2° dans les cas de cancer paraissant au contraire cliniquement

évident, l'intervention chirurgicale se situe entre deux irradiations pré- et post-opératoire.

114 malades entrent dans le premier groupe — ce sont en principe des cas favorables, bien qu'un certain nombre ait présenté des métastases ganglionnaires, malgré la discrétion de l'adénopathie clinique.

Nous groupons cependant ces cas différents :

64 malades ont présenté des survies de plus de cinq ans sans récidive, ni métastase,

12 ont été perdues de vue,

35 sont décédées,

3 ont présenté des récidives connues.

Si nous entrons dans le détail, nous apprenons que sur 59 présentant des ganglions normaux, 39 ont survécu cinq ans ou plus et que 9 sont mortes. Parmi les 55 présentant des métastases ganglionnaires, 25 seulement ont dépassé les cinq ans et 26 sont mortes. On se rend compte, même sans calculer de faux pourcentages, de la différence des résultats dans l'une et l'autre catégorie.

Le second groupe de diagnostic évident comprend 53 malades qui ont eu un traitement radiothérapique pré-opératoire : 21 ont dépassé les cinq ans, 29 sont décédées précocement, 3 ont été perdues de vue.

Parmi ces malades encore, certaines, malgré l'impression clinique, avaient des ganglions sains, 10 ont guéri sur 12.

Parmi les porteuses de ganglions cancéreux au contraire, 11 seulement sur 41 ont atteint ou dépassé les cinq ans.

Tels sont nos résultats bruts : nous avons voulu en outre rechercher l'influence d'autres facteurs sur le pronostic des cancer du sein.

Mais ici non plus, nous n'avons ni pu, ni voulu établir de pourcentage, nous pensons pourtant que les chiffres qui vont suivre sont à retenir comme « ordre de grandeur » :

Nous reviendrons rapidement sur l'état des ganglions qui nous paraît avoir une grande importance confirmant en cela l'opinion de tous les auteurs.

Sur un total de 83 malades sans retentissement ganglionnaire, 59 sont restées guéries cinq ans ou plus.

Sur 117 présentant un envahissement ganglionnaire histologique plus ou moins important ce chiffre tombe à 42.

Nous avons voulu voir si l'importance même de cet envahissement ganglionnaire permettait de porter un pronostic plus précis ; nos chiffres confirment les données de la Fondation Curie, mais les différences sont ici relativement peu importantes :

— 14 survies de plus de cinq ans sur 52 malades présentant un envahissement de plus de la moitié des ganglions,

— et 11 survies de plus de cinq ans sur 32 cas d'envahissement de moins de la moitié des ganglions.

Si nous risquons une exception à notre règle, pour ces chiffres comparables, nous trouvons des pourcentages respectifs de 37 et 29 p. 100.

Allure clinique. — L'allure clinique évolutive de la tumeur au moment de l'acte thérapeutique est difficile à retrouver sur les observations anciennes.

Sur 68 malades paraissant avoir été opérées en poussée évolutive, 24 malades ont dépassé cinq ans de survie.

Ce chiffre passe à 39, sur 87 opérées en phase neutre.

Ces constatations semblent donc bien confirmer la tendance actuelle à remettre l'acte chirurgical à une période de calme, la radiothérapie étant mise en œuvre, pendant la période d'attente pré-opératoire.

Age. — Seule, la notion de gravité chez les femmes de moins de 40 ans ressort de nos chiffres, au delà de la quarantaine, les résultats sont trop voisins pour avoir la moindre signification.

Mode thérapeutique. — Il nous est difficile d'apprécier l'incidence de la méthode thérapeutique; nos deux séries sont trop disproportionnées pour qu'il y ait le moindre intérêt à en juxtaposer les chiffres.

II. — Notions statistiques provenant des malades examinées mais non traitées a l'Institut du Cancer

Les chiffres sont naturellement plus importants, mais leur valeur est des plus relatives, comme toutes les fois que l'on totalise des cas isolés. Cette restriction faite, voici quelques-uns des chiffres qui peuvent être néanmoins intéressants :

Nature et siège des récidives et métastases. — 535 malades ont consulté pour des reprises évolutives ou des métastases :

93 fois il s'agissait de récidives locales simples, soit 17 p. 100;

211 fois de métastases, soit 39 p. 100;

169 fois de récidives et de métastases associées, soit 31 p. 100;

62 fois d'un cancer au niveau de l'autre sein, soit 11 p. 100.

On ne peut retenir que, malgré la perfection anatomique théorique de l'opération de Halsted, les récidives locales représentent près de la moitié des « reprises évolutives », car s'il est bien exact que l'opération de Halsted comporte encore trop de « malfaçons » suivant le mot de Roux Berger, nous ne croyons pas que sa réalisation, même parfaite, améliore beaucoup les résultats post-opératoires.

Aussi, nous semble-t-il que la perfection opératoire doit s'accompagner d'un meilleur choix des malades chirurgicales, ce fait ressort indiscutablement de toutes les statistiques.

Délai d'apparition des récidives et des métastases. — Dans un autre ordre d'idée, nous nous sommes attachés à localiser dans le temps

les reprises évolutives des cancers mammaires (récidives et métastases) et nous sommes arrivés aux résultats suivants :

143	survviennent	au cours de	la première année . . .	40 %
79	—	—	seconde année. . . .	23 —
41	—	—	troisième année . . .	12 —
21	—	—	quatrième année. . .	6 —
13	—	—	cinquième année. . .	4 —
53	au delà de 5 ans			15 —

— et si nous considérons les métastases seules, les délais sont assez comparables,

42 % la première année,
23 % la seconde année,
10 % la troisième année,
8 % la quatrième année,
2 % la cinquième année,
12 % après cinq ans,

— ces pourcentages étant basés sur 151 cas.

Les récidives seules donnent une courbe un peu différente : 54 p. 100 au cours des deux premières années, plus un plateau oscillant autour de 10 p. 100.

On garde ainsi, d'une part, l'impression que les métastases répondent à des formes plus particulièrement sévères et, d'autres part, que le délai de cinq ans habituellement admis comme base de travail conserve une certaine valeur.

***

III. — Considérations nouvelles

Nous voudrions maintenant essayer de grouper les notions nouvellement acquises dans l'étude des cancers du sein, tant du point de vue biologique que du point de vue thérapeutique.

A. — Point de vue biologique

L'observation de centaines de malades, car celles que nous avons vues venir à nous, porteuses de récidives ou de métastases, n'étaient pas toujours les moins instructives, nous a conduits à des réflexions d'ordres divers.

a) *Domaine anatomo-pathologique.* — Sans dire rien des constatations courantes — la diversité structurale des cancers du sein étant depuis longtemps connue — nous soulignerons seulement combien il est difficile de parler de « pronostic histologique ». Sans doute, les caractères

de poussée évolutive sont-ils, en cas d'une exérèse d'emblée, indications à rassembler toutes les thérapeutiques. Mais, après de comparables traitements, l'avenir a souvent déjoué le pronostic établi d'après l'examen microscopique : ce qui se comprend aisément puisque l'image histologique ne représente qu'un « état » transitoire de la maladie cancéreuse.

La notion anatomo-clinique de poussée évolutive, encore peu répandue, dirige depuis plusieurs années nos décisions thérapeutiques : n'en vient-on pas nécessairement à se demander si le moment est bien choisi pour réaliser un traumatisme chirurgical étendu, susceptible d'être perturbateur des « équilibres humoraux » ainsi que l'ont montré des études récentes. L'expérimentation d'Oberling et de ses collaborateurs n'a-t-elle pas mis en lumière le rôle néfaste possible d'un acte chirurgical, quand bien même il ne porterait pas sur la tumeur elle-même, dans le sarcome du rat?

Nous avons donc proscrit l'intervention au cours de la poussée évolutive, cherché à attendre une stabilisation des lésions, de la même manière que fait la chirurgie pulmonaire, et mieux encore, tenté de réaliser une régression de l'évolution cancéreuse par la rœntgenthérapie.

Pour étayer la possible valeur de cette façon de faire, il importait de rechercher les modifications du tissu tumoral après irradiation de la région mammaire.

Un travail de l'Institut du Cancer avait déjà montré en 1939 (1) que l'irradiation telle que nous la pratiquions à cette époque, était suivie de modifications très variables, aussi bien dans le temps que dans l'intensité régressive des lésions. La précocité, la rapidité de la fonte de certaines tumeurs s'opposent au retard et presque à l'absence de régression dans d'autres cas, sans que les raisons de ces divergences soient bien manifestes. Il est évident que les causes en peuvent être multiples et d'abord dans la tetchnique employée. Mais il est tout aussi évident que celle-ci ne résoud pas toute la complexité du problème.

Dans certains cas, l'histologie, malgré de multiples prélèvements, ne peut plus identifier de cellules néoplasiques, au sein d'une sclérose dense, en stratifications ou en tourbillons collagènes et parfois hyaline, vestige de la lésion tumorale, riche en lésions vasculaires. Fait curieux, on retrouve parfois, dans cette sclérose diffuse, des sortes d'images ressemblant, d'assez loin dans doute, à la structure de la lésion dite « adéno-fibrome » : et l'on en pourrait penser, nous le fîmes parfois, qu'il n'y eût jamais de tumeur maligne. Pourtant, dans les ganglions qui persistent, des plages, manifestement néoplasiques, apportent la preuve qu'un épithélioma mammaire peut disparaître totalement par la seule radiothérapie.

(1) René Huguenin, Joseph Belot et Maurice Perrot : La radiothérapie préopératoire dans les épithéliomas de la mamelle chez la femme. *Bull. Cancer*, t. 28, n° 5, juin 1939.

Dans d'autres circonstances, les ganglions axillaires eux-mêmes ne montrent plus la moindre lésion tumorale : ce sont ganglions quiescents ou dont la structure folliculaire est disloquée par une sclérose dense.

Or, dans certains de ces cas, où la nature maligne de la tumeur pouvait être discutée *a posteriori*, malgré ses caractéristiques cliniques, l'apparition secondaire d'une adénopathie sus-claviculaire, histologiquement vérifiée, confirma qu'il y eût bien cancer mammaire, et que la régression de celui-ci avait abouti à cette sclérose massive avec quelques gîtes acineux ou canalaires dont la structure n'avait rien de néoplasique.

Dans d'autres circonstances, les cellules néoplasiques persistent par grêles îlots, ou sous l'aspect d'un égaillage discret. Mais elles présentent de multiples altérations, de maturations évolutives extraordinaires, d'atrophie, jusqu'à une nécrobiose totale. Une lobulation scléreuse d'une extrême densité, engaîne et étouffe les nodules tumoraux, exactement, parfois, comme la sclérose entoure et envahit les follicules tuberculeux partiellement nécrobiotiques. La présence d'histiocytes géants macrophagiques des éléments néoplasiques, apporte même une certaine physionomie de famille entre ces deux processus de résorption et de sclérose des lésions.

Souvent, dans les tumeurs très volumineuses en particulier, ces altérations des cellules cancéreuses ne sont que parcellaires.

De-ci, de-là persistent des amas néoplasiques, parfois même de volumineux îlots. Si quelques cellules ont une physionomie dégénétrative, d'autres, au contraire, ont l'aspect habituel des cellules cancéreuses du sein, prolifératives avec d'abondantes mitoses.

Ces zones de tumeur, encore en pleine vitalité, à ce qu'il semble, ont des topographies très dissemblables. Parfois, elles s'étalent dans la graisse péri-tumorale, parfois siègent en pleine sclérose. Tantôt, un ganglion apparaît complètement exempt de cellules néoplasiques vivantes, tandis que le voisin est le siège d'une métastase proliférante.

Enfin, et surtout quand l'intervention chirurgicale fut, pour une quelconque raison, trop retardée, le microscope décèle la reviviscence de la croissance néoplasique en des milieux les plus variables, tantôt en pleine sclérose, — ce qui semblerait *à priori* paradoxal, — tantôt dans le tissu adipeux péri-tumoral ou péri-ganglionnaire, alors que le ganglion lui-même est indemne de reviviscence tumorale.

Ce sont là notions riches d'enseignements qui réclament d'être scrutées plus minutieusement encore. Elles imposeront certainement des variations dans la technique d'irradiation, qui a besoin d'être encore revisée. Ce n'est point toujours question de doses puisque dans certains cas, des milliers de rœntgen, par plusieurs portes d'entrée, n'en sont pas moins suivis d'une reprise évolutive rapide, tandis que dans d'autres, cliniquement similaires, un traitement de radiations bien moindre se montre d'une heureuse efficience.

Mais, même dans les cas où l'action de l'irradiation semblait au mieux, un doute de la persistance d'éléments néoplasiques nous a toujours fait considérer comme de bonne prophylaxie, l'exérèse secondaire de la lésion mammaire et des ganglions adjacents : et les faits histologiques nous ont, dans le plus grand nombre de cas, donné raison.

Ils n'en démontrent pas moins que cette exérèse se fait, tout au moins le plus souvent, dans des conditions toutes différentes de l'ablation chirurgicale immédiate d'une tumeur mammaire, selon la technique univoque d'hier. Au lieu d'intervenir sur une tumeur fusant dans la graisse et dans les vaisseaux, l'acte chirurgical est accompli sur une néoplasie fréquemment réduite à une sclérose des cellules dégénératives, sans embolies lymphatiques et souvent, dans la manière de faire actuelle, sans envahissement ganglionnaire patent.

Dans de rares occurrences, soit que la tumeur ait totalement disparu après la première irradiation, soit que la malade ait refusé, d'emblée, d'envisager une amputation mammaire, nous avons le plus souvent observé une reviviscence ultérieure des lésions au bout de mois ou bien d'années.

La rœntgenthérapie itérative eût une action variable, avec le laps de temps écoulé depuis le premier traitement et aussi selon le volume initial de la tumeur. Mais d'ordinaire, le second traitement radiothérapique eût une action, soit moins rapide, soit moins complète, soit parfois nulle ou presque, puisque l'intervention montra, dans certains cas, que persistait, malgré l'irradiation récente, un ensemencement diffus.

b) *Données hormonales.* — La parution de nombreux travaux de ce domaine, en particulier ceux du Pr Lacassagne, nous incita, dès 1935, à mettre en œuvre systématiquement une thérapeutique par androgènes dans la plupart des cas de cancer mammaire.

Sans doute est-il difficile d'apprécier la valeur de celle-ci. D'abord parce que beaucoup de femmes, pour des raisons diverses, ne suivent pas le traitement avec la rigueur qu'il faudrait. Cependant, nous sommes assurés que chez certaines d'entre elles, celui-ci fut poursuivi, pendant beaucoup d'années, sans aucune défaillance.

Ensuite, parce que, dans la plupart des cas, la thérapeutique hormonale était alliée avec des irradiations : le médecin ne peut se reconnaître le droit de scinder les thérapeutiques, en face de son devoir de tout allier de ce qu'il croit efficace pour ses patientes. Il paraît bien difficile de tirer argument de cas que l'on pourrait dire « positifs » et de verser, au compte de l'endocrinothérapie, de longues survies, qui dépendent, peut-être uniquement ou tout autant, des autres thérapeutiques mises en œuvre.

Il est, par contre, bien plus instructif de scruter les échecs.

Ainsi, sommes-nous assurés que la thérapeutique par la testostérone

n'empêche pas l'évolution d'un épithélioma mammaire ou l'apparition de récidives...

Poursuivi pendant six années dans un cas, le traitement par les androgènes n'empêcha point plusieurs reprises évolutives, jugulées par l'irraditation, et qui se montrèrent microscopiquement encore très diffusantes lors d'une intervention chirurgicale. Qui plus est, dans deux autres circonstances, le traitement testostéronique sembla déchaîner, lors de sa reprise après quelque temps d'arrêt, une flambée évolutive de la néoplasie, comme nous l'avons vu d'ailleurs provoquer des poussées massives d'hyperplasie mammaire, dans semblables circonstances.

Ces paradoxes apparents mettent déjà en évidence la complexité de la thérapeutique endocrinienne, sur quoi il serait prématuré d'émettre ici des hypothèses. Peut-être déjà pourrait-on conclure de la nécessité d'accroître progressivement les doses de la médication androgène ? ce qui ne serait peut-être pas sans d'autres inconvénients.

Une seconde notion découle de ces faits, c'est que les épithéliomas mammaires de la femme ne surviennent pas toujours dans les mêmes conditions « folliculiniques ».

Certaines malades présentent un syndrome d'hyperplasie mammaire, nous l'avons dit, tandis que chez d'autres, ce substratum clinique manque. L'histologie peut confirmer la coexistence de lésions hyperplasiques, d'où l'on voit parfois naître la néoplasie, mais ne montre pas de telles images chez d'autres. Le dosage de la folliculine, enfin, paraît confirmer cette dualité de circonstances.

A l'Institut du Cancer, nous avons employé la méthode chimique mise au point par Jayle, qui semble offrir des avantages sur la méthode « animale ».

Sans doute savons-nous, pertinemment, que ce procédé dose d'autres corps que la folliculine. Néanmoins, pour l'usage « clinique », ses résultats semblent s'accorder avec les faits, pour ce qui concerne les plus patents d'entre eux : les grandes hyperplasies mammaires.

Or, ces dosages donnent des résultats extrêmement disparates, chez les femmes atteintes d'épithéliomas mammaires, compte tenu de leur âge. Tantôt il existe une hyperfolliculinie fort anormale, tantôt le taux de folliculine est physiologique ou même au-dessous de la normale. Pour les quelques cas que nous avons pu étudier (20), il ne semble pas exister de parallélisme entre le taux de la folliculine et l'évolution. Mais nous nous hâtons de dire que les circonstances cliniques des examens étaient forcément dissemblables (lorsque l'on ne possède qu'un si faible nombre de cas étudiés) et que de nouvelles recherches s'imposent.

Cette constatation, qui rejoint les faits cliniques et histologiques, peut s'accorder curieusement avec les résultats de « l'Enquête permanente sur le Cancer » de l'Institut National d'Hygiène, qui porte sur 2.600 cas.

A l'aide de l'âge d'apparition des premiers symptômes cliniques, une courbe de répartition, corrigée en tenant compte de la population de chaque tranche d'âge, a été établie. Cette courbe présente deux sommets nettement distincts. Le nombre des cas ayant servi à l'établir est suffisamment important pour qu'on puisse affirmer qu'il ne s'agit pas là d'un accident : les courbes établies pour d'autres localisations, en effet, sont habituellement « en cloche », à l'exception de celles se rapportant aux cancers de la peau qui sont régulièrement ascendantes (1).

Le fait remarquable est que les deux sommets particuliers à la courbe de répartition des cancers du sein, selon l'âge de leur premier symptôme, se situent de part et d'autre de l'âge de la ménopause. Depuis que cette importante notion nouvelle a été apportée par la Section du Cancer de l'I. N. H, nous classons soigneusement les cancers du sein en deux catégories : *avant et après la ménopause.*

Il y a peut-être là, une explication de l'action favorable et à première vue paradoxale des œstrogènes dans les cancers du sein, après la ménopause, signalée par plusieurs auteurs américains.

La statistique nous aura peut-être aidée à différencier deux formes très différentes du cancer du sein.

Et, à la lumière des faits que nous avons déjà soulignés, on est en droit de se demander si ces deux types d'épithéliomas mammaires se différencieraient bien uniquement par l'âge de la malade ou si, au contraire, même avant la ménopause, n'existeraient pas deux types de cancer du sein, dont l'un serait hyperfolliculinique et l'autre point : il va de soi qu'appliquer la même thérapeutique à l'un et à l'autre constituerait une erreur.

B. — Point de vue thérapeutique

a) Thérapeutique hormonale. — Les considérations biologiques précédemment exposées nous ont menés à parler déjà de la thérapeutique hormonale, en particulier de la thérapeutique par les androgènes.

L'action de la thérapeutique par la *testostérone* est difficile à juger par l'évolution de la maladie cancéreuse pour les raisons que nous avons dites.

Elle est difficile à juger aussi parce que les incidents qu'elle provoque chez les malades, dans le domaine sexuel secondaire, n'ont point la valeur de tests. Certaines femmes supportent des doses élevées, sans guère de troubles apparents tandis que d'autres présentent, pour des taux relativement faibles, les ennuis bien connus d'hyper-pilosité, de chute vers le grave de la tessiture vocale, de crises de libido. Si intéressantes que puissent être ces constatations dans le domaine endo-

(1) Voir *Bulletin de l'Institut national d'Hygiène*, 1948, n° 2, t. 3.

crinien, et en faveur de la thèse de Maranon, elles ne nous servent point d'arguments en faveur de l'efficience thérapeutique des androgènes. Simplement pourrait-on remarquer que les femmes elles-mêmes assurent préférer l'implantation de comprimés de testostérone aux injections, sous ce prétexte que les incidents extérieurs, pénibles pour elles, sont beaucoup moins marqués par le premier procédé : peut-être pourrait-on en déduire, pour cela, que celui-ci est moins efficace.

Le dosage de la folliculine fournit-il un argument en faveur de l'emploi des androgènes chez les femmes hyperfolliculiniques ? Dans plusieurs cas, nous avons ainsi mesuré une chute importante de la folliculine : chez certaines malades toutes jeunes qu'elles soient, le taux devient du même ordre que chez des femmes âgées. Mais cette chute n'est pas constante, et chez d'autres malades, malgré la thérapeutique androgène, le taux de la folliculine demeure anormalement haut. Sans doute, le taux de la folliculine exsudée ne mesure peut-être pas (même établi sur 3 dragées) l'efficience des androgènes sur les tumeurs mammaires. Preuve en est de la disparition d'évolution, sans rapport avec le taux de la folliculine (et des autres substances dosées par le procédé chimique). Il n'en reste pas moins intéressant, de souligner que le moyen de dosage commode, ne fournit pas de renseignements utiles pour guider, jusqu'à présent, le traitement par la testostérone. Il n'en est pas moins que cette thérapeutique nous est apparue utile — et déjà — sur l'état général si elle n'est pas sûrement efficiente dans tous les cas. Nous n'avons pas de pratique suffisante de la thérapeutique par les œstrogènes préconisés par certains auteurs américains, que nous avons trop récemment mise en œuvre et dont l'efficacité fut critiquée depuis.

La thérapeutique par la *castration*, qui a subi récemment une flambée de renouveau, a été systématiquement pratiquée à l'Institut du Cancer depuis de nombreuses années. Nous avons utilisé la castration radiothérapique dont on peut, sans doute, critiquer l'insuffisance d'action. Notre point de vue, ainsi que nous l'avons déjà dit, était qu'il pouvait être plus nocif qu'utile de pratiquer une intervention chirurgicale, chez une femme apparemment guérie ou en voie de guérison d'un cancer du sein.

Or, on peut dire de la castration ce que avons énoncé pour la thérapeutique par les androgènes : elle n'est qu'un des éléments de l'ensemble thérapeutique, et il est bien difficile de lui attribuer une part de succès qu'elle a peut-être, ou qu'elle ne possède point.

Et si l'on se reporte pour tenter d'approcher la vérité, au dosage hormonal, celui-ci apprend que le taux de la folliculine est essentiellement variable après la castration rœntgenthérapique : tantôt sa chute est manifeste, tantôt au contraire, et même un an ou deux plus tard, le taux est encore anormalement élevé, comme chez les hyperfolliculiniques.

Dans un seul cas de castration chirurgicale (chez une malade ayant, il y a plusieurs années, subi une ovariectomie, avec exérèse d'un fibromyome, et une seconde quatre mois auparavant, dès le début d'évolution d'un cancer mammaire, qui d'ailleurs ne cessa de croître rapidement), le taux de la folliculine se montre, à l'un des dosages, à 335 γ : on en peut donc inférer que, dans certaines circonstances tout au moins, la castration chirurgicale ne fait pas tomber le taux de la folliculine, contrairement à ce que l'on eut pu imaginer.

b) *Télérœntgenthérapie.* — Depuis 1938, nous avons mis couramment en œuvre (avec malheureusement une longue période d'arrêt due aux difficultés des récentes années) la télérœntgenthérapie, dans la thérapeutique des épithéliomas mammaires.

Cette idée naissait de ce que, pour les cancers du sein comme pour beaucoup d'autres, et en particulier pour les sarcomes, le péril est moins dans la lésion initiale qu'en l'essaimage précoce. Cette notion entraine donc le corollaire qu'il faut essayer d'agir sur cet essaimage déjà réalisé, et sur quoi peut n'avoir aucune action l'irradiation loco-régionale. La même conception biologique générale avait déjà servi, auparavant, aux recherches de l'un de nous sur les nævo-carcinomes.

Nous avions pensé que l'irradiation de champs très vastes, à faible dose, pouvait posséder une action peut-être humorale sur l'essaimage cellulaire néoplasique, à condition qu'il n'y ait pas de « colonie constituée », à l'instar de ce qui semble exister pour la diathermo-coagulation dans les tumeurs mélaniques.

Juger l'éventuelle action de la télérœntgenthérapie, offre les mêmes difficultés que pour l'hormonothérapie. D'abord les cas traités sont fort disparates. Dautre part, nous n'avons pu mettre en évidence quelque élément de certitude de l'action biologique générale, de cette pan-télérœntgenthérapie. Certaines fois, sans doute, des chutes du taux de divers éléments chimiques, en particulier du taux des lipides, spécialement des acides gras. sont survenues, dont nous nous sommes même servi de « moment » pour la mise en œuvre de la thérapeutique chirurgicale. En ce domaine aussi, tout est à continuer dans l'espoir d'y voir plus clair.

Les résultats, chez les malades traitées par télérœntgenthérapie, associée à l'irradiation locale, sont difficiles aussi à apprécier : encore parce qu'on ne sait jamais si des métastases latentes ne préexistaient pas, sur quoi aucune action n'est réalisable. Néanmoins, une statistique de 45 cas (dont certains sans doute n'ont pas suffisamment de recul), mit en évidence des constatations curieuses. Des cas grossièrement comparables, et les plus mauvais au compte de la télérœntgenthérapie, furent traités les uns par rœntgenthérapie loco-régionale et chirurgie, d'autres par télérœntgenthérapie. Or, 35 cas traités par rœntgenthérapie locale pré-opératoire, ont donné, sur une période de quatre

années, 19 survies sans incidents et 16 décès, métastases ou récédives. Sur 45 cas de traitement par télérœntgenthérapie associée à la radiothérapie locale et à la chirurgie, il est encore 33 survies et seulement 12 décès, métastases ou récidives.

Ce serait donc, sur ce laps de temps, insuffisant sans doute, un argument de poids en faveur de la mise en œuvre de la pan-télérœntgenthérapie. Constatation intéressante encore, c'est que, dans la première année, alors que la rœntgenthérapie locale doublée de chirurgie, compte déjà deux décès et trois récidives, il n'y a aucun accident du même ordre lorsque la télérœntgenthérapie est associée. Ceux qui surviennent ensuite prouvent, peut-être, que l'efficience de l'irradiation générale ne se fait plus sentir. Faudrait-il la renouveler, si autant est que cette thérapeutique itérative n'est pas nocive pour l'organisme ? sujet pour demain.

***

En résumé, les progrès effectués dans la connaissance de la physiopathologie des cancers du sein ont sensiblement modifié la conduite de leur traitement.

Certes, celle-ci ne peut être encore définie avec une rigueur absolue, trop d'inconnues demeurent.

Il apparaît cependant que l'exérèse chirurgicale, pratiquée d'emblée dès la constatation d'une tumeur maligne, est un geste périmé, sauf exceptions. D'autres thérapeutiques doivent lui être associées.

En ce qui concerne l'hormonothérapie, une expérience de douze années nous conduit à concevoir que cette thérapeutique est d'efficience beaucoup plus complexe qu'on ne l'imaginait volontiers, qu'elle est difficile à mettre en œuvre et qu'il est nécessaire de poursuivre longuement encore son étude avant de légiférer sur elle.

(*Travail du Centre anticancéreux de l'Institut du Cancer de l'Université de Paris. Directeur :* R. HUGUENIN.)

Du pronostic histologique dans le cancer du sein

PAR

G. GRICOUROFF

De la plupart des études d'ensemble portant sur des statistiques chirurgicales importantes ressort la conclusion que le résultat éloigné de l'opération large du cancer mammaire dépend au premier chef de deux éléments anatomo-cliniques : le volume de la tumeur et l'état des ganglions axillaires. Une première approximation permet ainsi de préjuger l'avenir de l'opérée, les chances de guérison tombant de 65 p. 100, pour un néoplasme petit et encore localisé, à 30 p. 100 pour un cancer volumineux et ayant déjà essaimé dans l'aisselle. Il apparaît aussi que les autres caractères cliniques (âge, siège, « peau d'orange », adhérence ou ulcération de la peau, etc.), n'ont sur le pronostic qu'une influence adjuvante.

Cependant, malgré cette nette discrimination fondée sur le stade d'extension du cancer, l'inégalité des résultats souvent observée dans des cas cliniquement semblables, opérés par le même chirurgien, selon la même technique, incite tout naturellement à chercher dans la structure histologique si variée des néoplasmes mammaires des indices permettant de préciser le pronostic.

De nombreux chercheurs ont abordé ce problème, essayant de tirer, soit de la variété structurale du cancer ou de son histogénèse, soit des caractères cytologiques de la tumeur, soit enfin de l'aspect du stroma un renseignement valable. Certains types de tumeurs ont été reconnus plus malins que d'autres. Certains caractères cellulaires (anaplasie, mitoses nombreuses, anomalies nucléaires, aptitude à pénétrer dans les lymphatiques, etc.) ont pu être considérés comme défavorables. Certaines réactions du stroma ont été interprétées comme traduisant une défense de l'organisme.

On ne peut dénier à beaucoup de ces éléments une valeur *qualitative*, mais, dès qu'on cherche à les combiner pour en tirer, dans l'étude d'un cas particulier, un pronostic *quantitatif*, c'est-à-dire le pourcentage de chances de guérison, on se heurte souvent à des difficultés insurmontables. D'une part, ce pronostic ne peut pas être basé sur l'histogénèse : les travaux américains récents ont montré, en effet, que la malignité d'un cancer du sein ne dépendait pas de son point

d'origine ni de la forme des lésions dysplasiques préexistantes. D'autre part, la multiplicité des tests histologiques et cytologiques proposés et l'absence de hiérarchie entre ces éléments divers et parfois contradictoires empêchent de classer nombre de cas : c'est ainsi que Guérin et Hartmann, cherchant à répartir en favorables et défavorables leur 191 cas suivis 5 ans, n'ont pu, dans 88 cas, soit près de la moitié (48 p. 100), formuler de pronostic. Il faut dire, enfin, que la nomemclature et la terminologie touffues, parfois ambiguës, variables d'un auteur à un autre rendent difficiles la comparaison et l'interprétation des travaux considérables effectués en ce domaine dans différents pays.

Il n'y a pas lieu, ici, d'analyser ces nombreux travaux, mais on ne saurait passer sous silence la contribution importante de Delbet, de Cheatle, d'Hartmann et Guérin et, plus récemment, de Geschickter, de Foote et Stewart, dont les observations ont été mises à profit dans la présente étude.

L'objet de ce travail n'est ni de refaire une classification morphologique ou histogénétique des cancers mammaires, ni de définir une fois de plus tous les caractères microscopiques qui peuvent s'y rencontrer, mais de chercher à formuler, aussi pratiquement que possible, un pronostic purement histologique et de le confronter ensuite avec les résultats cliniques.

Pour éliminer un certain nombre de causes d'erreur et afin de pouvoir tirer d'une telle recherche des conclusions, d'ailleurs toutes provisoires, il était nécessaire que l'étude portât sur un ensemble de cas suffisamment nombreux, opérés largement suivant une technique uniforme, avec des résultats éloignés soigneusement contrôlés. Ces conditions d'homogénéité sont remplies par la série opératoire de A. Tailhefer dont 281 cas, suivis plus de 5 ans (avec moins de 3 p. 100 de malades perdues de vue), ont pu être étudiés dans de bonnes conditions du point de vue histologique.

Le choix des caractères microscopiques destinés à servir de base à une classification pronostique est fort délicat et, dans une certaine mesure, arbitraire. En effet, toutes les particularités morphologiques d'un cancer ne sont pas également représentatives de sa malignité. Il s'agit de ne prendre en considération que les images qui reflètent le plus fidèlement cette malignité propre et de négliger celles qui pourraient n'être que des conséquences trophiques ou réactionnelles. Or si, passant en revue tous les aspects cytologiques, tous les attributs histophysiologiques de la malignité, on essaie de *définir* le processus malin, on arrive à cette conclusion que la caractéristique essentielle de la cellule devenue cancéreuse est *son aptitude à une surproduction illimitée et autonome*, au mépris de tout équilibre vis-à-vis des tissus sains, lesquels se trouvent infiltrés et détruits par l'expansion de la tumeur. Le témoin direct de cette surproduction est l'*anaplasie* cellu-

laire, qui signifie que la prolifération l'emporte sur la différenciation morphologique ou sécrétoire. L'anaplasie va habituellement de pair avec l'absence de groupement des cellules en formations rappelant la structure normale. Enfin, l'infiltration néoplasique dans les tissus environnants est une conséquence directe de la surproduction et traduit l'autonomie des éléments malins.

On peut donc penser, *a priori*, que la malignité d'un cancer sera d'autant plus grande et le pronostic moins favorable, que les cellules seront moins différenciées, que l'architecture de la tumeur s'écartera davantage du type normal et que l'infiltration des éléments néoplasiques dans les tissus voisins sera plus diffuse.

D'autres caractères, pourtant considérés comme importants par beaucoup d'auteurs, ont été laissés de côté :

1° *le nombre des mitoses*, test qui semble *a priori* refléter fidèlement l'activité de la prolifération. Certes, toutes choses égales d'ailleurs, une plus grande fréquence des mitoses témoigne d'une production plus intensive de cellules, mais, en fait, bien des tumeurs très malignes sont à peu près dépouvues de mitoses. D'autres, au contraire, où elles sont en nombre élevé, se montrent d'un pronostic relativement favorable. Enfin, la très grande variabilité de la fréquence des mitoses d'un point à un autre d'une même tumeur enlève toute valeur au dénombrement ;

2° *les anomalies* de taille *des cellules* ou des noyaux, les monstruosités nucléaires, les atypies caryocinétiques, qui résultent vraisemblablement des conditions trophiques anormales où se trouvent placées les cellules tumorales du fait de leur surproduction. Leur très grande inconstance paraît confirmer le caractère contingent et non nécessaire de ces particularités ;

3° *l'envahissement des lymphatiques ou des vaisseaux sanguins* qui a souvent été considéré, à juste titre, comme indiquant l'aptitude d'un cancer à l'essaimage. La constatation de cellules cancéreuses dans les vaisseaux sanguins est d'une extrême rareté et va de pair, presque toujours, avec une structure particulièrement infiltrante et disséminée de la tumeur. Au contraire, l'envahissement des lymphatiques est d'une grande fréquence, même dans des cancers dont l'évolution post-opératoire a été favorable. Premier stade nécessaire de l'essaimage ganglionnaire ou métastatique, la pénétration des cellules dans les voies lymphatiques ou veineuses n'en est vraisemblablement pas la condition suffisante ;

4° *la texture du stroma et l'afflux leucocytaire.* Le stroma, tissu conjonctivo-vasculaire qui accompagne le tissu tumoral dans son expansion,

a un rôle de soutien et de nutrition. Développé au contact et sous l'influence du cancer, il représente indéniablement une « réaction » locale. Sa texture est, selon les cas, lâche ou dense ; sa consistance varie souvent d'un point à un autre d'une même tumeur. On trouve parfois dans le stroma un afflux leucocytaire, soit polymorphe, soit à prédominance presque exclusive d'une seule variété de leucocytes ; c'est la stroma-réaction. D'aucuns ont interprété la texture plus ou moins fibreuse du stroma ou l'infiltration leucocytaire comme représentant une réaction de « défense de l'organisme contre le cancer ». Il n'y a pas lieu, dans le cadre de ce travail, de discuter de la réalité de cette prétendue défense de l'organisme, mais on doit objectivement reconnaître que, même si un stroma très dense peut avoir pour effet de freiner passivement l'expansion locale de la tumeur, ce doit être bien peu de chose au regard de la malignité intrinsèque du cancer, car l'efficacité de la « réaction de défense » apparaît fort douteuse lorsqu'on étudie les résultats cliniques cinq ans après l'intervention. La même remarque vaut pour l'infiltration leucocytaire.

L'étude histologique des 281 cancers a permis de les répartir en quatre groupes de malignité supposée croissante, en quatre « degrés », division courante aujourd'hui dans les pays de langue anglaise et qui a l'avantage de la netteté. La répartition des cas a été faite sans prendre en considération l'âge des malades, le volume de la tumeur, l'état des ganglions, ni aucun autre caractère anatomo-clinique ou évolutif. La détermination du degré présumé de malignité s'appuyait, comme il a été dit plus haut, sur les caractères structuraux des formations néoplasiques, sur la plus ou moins grande différenciation morphologique et fonctionnelle des cellules et sur leur mode d'infiltration dans les tissus environnants.

Nous donnerons d'abord les caractéristiques histologiques de chacun des quatre groupes (malignité croissante du degré 1 au degré 4), puis nous étudierons comparativement les résultats cliniques éloignés de l'opération large dans ces quatre groupes.

Degré 1. — Le premier groupe comprend tous les épithéliomas hautement différenciés, leur structure « organoïde » paraissant traduire une activité de croissance relativement faible. Il s'agit, en général, de tumeurs plus ou moins limitées. On trouvera tout naturellement dans ce groupe les variétés morphologiques de cancer reconnues depuis longtemps comme étant de malignité modérée.

1° *L'épithélioma glanduliforme* (adéno-épithéliome, épithélioma tubulé ou canaliculaire, épithélioma acineux, etc...), dont les cellules se groupent en formations tubulées ou acineuses, à lumière nette, avec ou sans sécrétion muqueuse. Les cellules néoplasiques sont habituellement disposées en une seule assise (fig. 1).

2° L'*épithélioma en lobules arrondis pleins* ou, le plus souvent, creusés

de nombreuses lumières (rosettes ou cavités plus spacieuses avec parfois quelques végétations dans la cavité), variété que l'on peut appeler *multiacineuse*. L'épithélioma « en rognons » de Delbet, le *comedocarcinoma* de Bloodgood sont des types particuliers de cette variété.

3° *L'épithélioma papillaire*, généralement circonscrit, caractérisé par des arborisations souvent ramifiées à l'intérieur de cavités glan-

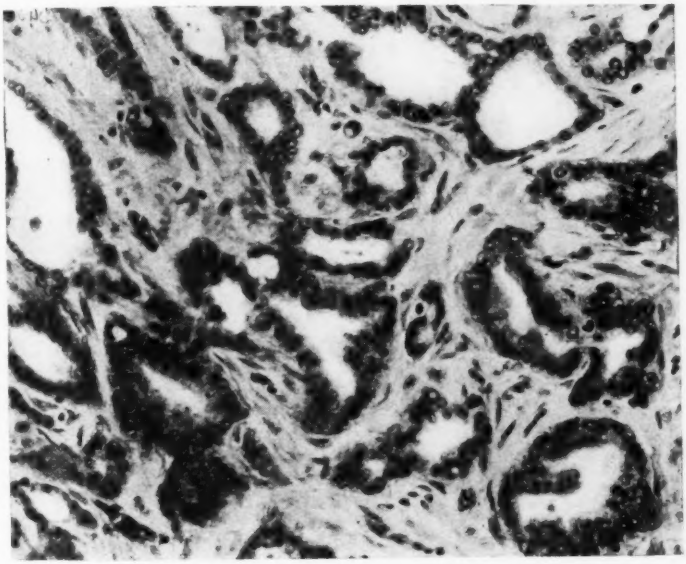


FIG. 1. — *Epithélioma glanduliforme. Degré 1 de malignité.* Les cellules néoplasiques s'ordonnent en formations tubulées. (La proportion de bons résultats de 5 ans est de l'ordre de 3 /4). Microphoto Gr. 234 x.

duliformes. Ces végétations papillaires coexistent souvent avec des formations tubulées ou polyacineuses. A l'état pur, l'épithélioma papillaire correspond à l'épithélioma dendritique, mais ce terme de « dendritique » prête à confusion, car des papillomes intra-kystiques bénins sont souvent dénommés tumeurs dendritiques. Comme le font remarquer Foote et Stewart, le diagnostic d'épithélioma papillaire est souvent fait, *par excès*, des mastoses bénignes présentant des végétations plus ou moins touffues, déliées ou confluentes étant prises au microscope pour des cancers.

4° *L'épithélioma dit « colloïde »*, caractérisé par la présence d'abon-

dantes nappes de mucus qui entourent parfois de toutes parts les amas épithéliaux (fig. 2).

5° Des épithéliomas où des structures de deux ou plusieurs des variétés précédentes se trouvent mélangées en proportion variable.

Une remarque s'impose ici : un épithélioma polymorphe n'est classé dans ce premier groupe (degré 1) que s'il est exclusivement formé d'un mélange des variétés ci-dessus. Si l'on y trouve également, en

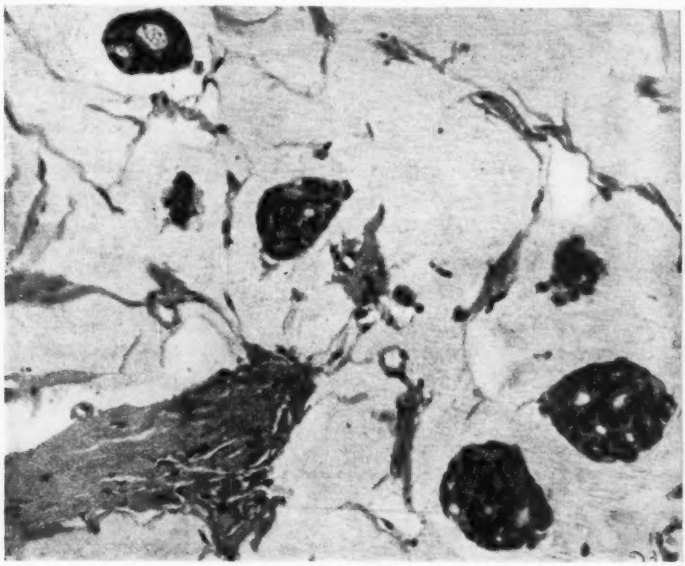


FIG. 2. — *Epithélioma colloïde. Degré 1.* Les formations néoplasiques baignent dans une abondante sécrétion de mucus. Microphoto Gr. 234 x.

quantité appréciable, des structures évoquant une plus grande malignité, le cas devra être classé dans un des groupes suivants (degré 2, 3 ou 4). Le fait se présente aussi bien pour les épithéliomas glanduliformes que pour les types papillaires ou colloïdes. C'est dire l'importance qu'il y a d'examiner toute l'étendue de la pièce ou, au moins, des fragments de dimensions suffisantes.

47 tumeurs sur l'ensemble des 281 étudiés (soit 1 /6e ou 17 p. 100) ont été classées dans le groupe de degré 1, dont 16 glanduliformes, 8 en lobules arrondis, 8 papillaires, 3 colloïdes « purs » et 12 épithéliomas polymorphes où l'on trouvait un mélange de ces divers types.

Degré 2. — Les épithéliomas de ce groupe ont une structure beaucoup moins organisée que ceux du degré 1. Ce ne sont plus des *types* histologiques et leur origine histogénétique est le plus souvent difficile ou impossible à déterminer. Les productions néoplasiques forment des travées pleines et des lobules compacts, arrondis ou anguleux, séparés souvent par des tractus conjonctivo-vasculaires épais ou déliés qui donnent à l'ensemble une architecture *alvéolaire* (fig. 3). Il n'est pas rare que, dans ces alvéoles, persiste, de place en place, une structure

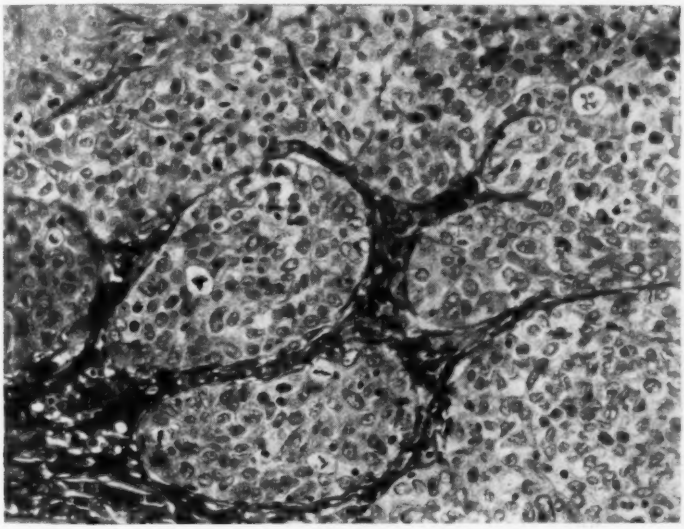


FIG. 3. — *Epithélioma atypique. Degré 2.* Les cellules néoplasiques forment des amas compacts séparés par des travées conjonctivo-vasculaires. (La proportion de bons résultats de 5 ans est de l'ordre de 1 /2.) Microphoto Gr. 234 x.

papillaire reconnaissable ou qu'on y trouve quelques lumières glandulaires.

Les épithéliomas dits *atypiques* ou *médullaires* entrent dans ce même groupe. Ils sont généralement massifs, n'ont aucune structure glandulaire identifiable et leur tendance à la nécrose en plages plus ou moins étendues leur donne parfois une architecture « périthéliale » particulière. Certains ont des cellules d'aspect pavimenteux avec, même, une ébauche d'évolution épidermoïde.

77 cas (soit 27 p. 100 ou un peu plus du quart de l'ensemble) ont été classés dans ce groupe de degré 2, dont 36 alvéolaires, 21 papillo-

alvéolaires, 12 médullaires et 8 divers (dont 4 partiellement colloïdes, mais présentent, d'autre part, des formations atypiques infiltrantes).

Degré 3. — C'est le groupe le plus nombreux. En effet, près de la moitié des cancers étudiés sont des épithéliomas dont le caractère dominant est de s'infiltrer dans les tissus environnants par des cordons grêles qui dissocient le stroma plus ou moins squirrheux et envahissent la graisse.

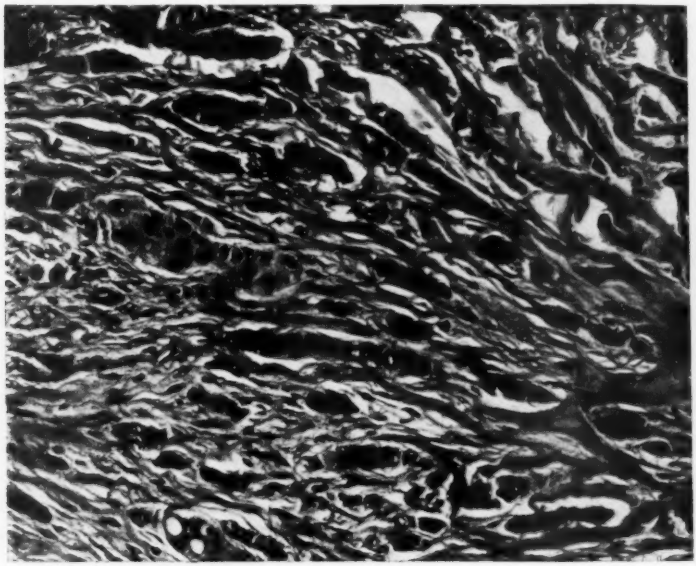


FIG. 4. — *Epithélioma en cordons grêles. Degré 3* (La proportion de bons résultats de 5 ans est de l'ordre de 1/3.) Microphoto Gr. 234 x.

Ces cordons sont formés de cellules néoplasiques indifférenciées et disposées en file. Le « squirrhe » habituel rentre dans ce groupe. A côté de la forme pure de ce *carcinome en cordons grêles* (fig. 4), on trouve de nombreux cas (un tiers environ) où des structures glandulaires, papillaires ou alvéolaires coexistent avec des zones de dissémination, ou bien une sécrétion très discrète de mucus est reconnaissable sous la forme de gouttelettes mucricarminophiles intra-cellulaires. Ce qui a été dit plus haut entraîne le classement de ces cas « mélangés » dans le même groupe que les formes cordonales grêles pures.

129 cas sur 281 (soit 46 p. 100, un peu moins de la moitié du nombre total) ont été classés au degré 3.

Degré 4. — Ce groupe, peu nombreux, puisqu'il représente 1/10e, soit 10 p. 100 du total (28 cas sur 281) est celui des *carcinomes diffus*. Il est caractérisé par la dispersion extrême des cellules néoplasiques, qui se disséminent *individuellement* (fig. 5) ou forment des *coulées* sans cohésion. Les cellules qui se dispersent ainsi isolément sont le

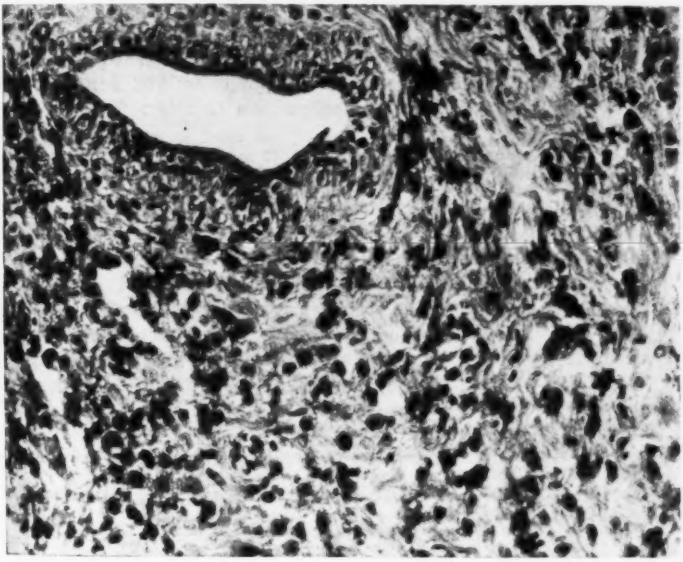


FIG. 5. — *Epithélioma diffus. Degré 4.* Dissémination de cellules isolées au voisinage d'un canalicule mammaire normal. (La proportion de bons résultats de 5 ans est de l'ordre de 1/7e) Microphoto Gr. 234 x.

plus souvent de petite taille. Certains de ces carcinomes diffus risqueraient même, à un examen extemporané ou fait à la hâte, d'être méconnus, les cellules disséminées pouvant être prises pour un infiltrat leucocytaire inflammatoire. Dans d'autres cas, « mixtes », où l'attention est d'abord attirée par des formations papillaires, glandulaires ou massives correspondant à une moindre malignité, une erreur de degré peut être commise.

En résumé, 281 cas datant de plus de 5 ans, tous opérés largement (chirurgie pure 172, chirurgie avec radiothérapie pré- ou pos-topératoire 109) ont été étudiés du point de vue du pronostic histologique. Leur

répartition en 4 groupes (degrés) de malignité présumée croissante a donné :

Degré 1 47 cas, soit 17 p. 100.
Degré 2 77 cas, soit 27 p. 100.
Degré 3 129 cas, soit 46 p. 100.
Degré 4 28 cas, soit 10 p. 100.

CONFRONTATION DU PRONOSTIC HISTOLOGIQUE ET DES RÉSULTATS OPÉRATOIRES

Sur les 281 opérées, 128 (soit 45 p. 100) étaient restées guéries 5 ans au moins après l'intervention. Si l'on répartit les 128 bons résultats selon le degré de malignité histologique, on trouve :

37	guérisons de 5 ans	sur	47	au degré	1.
43	—	—	77	—	2.
44	—	—	129	—	3.
4	—	—	28	—	4.

Pour interpréter ces chiffres, il faut se garder de tomber dans le travers habituel qui est d'établir des pourcentages et de tirer des conclusions « statistiques » de trop petits nombres. Cependant si l'on remplace, dans chaque groupe, la proportion des opérées en bon état après cinq ans par une fraction simple à peu près équivalente (37/47 par 3/4, 43/77 par 1/2, 44/129 par 1/3 et 4/28 par 1/7), on constate que les bons résultats représentent :

les trois-quarts	des opérés	du degré	1,
la moitié	—	—	2,
le tiers	—	—	3,
le septième	—	—	4.

Ainsi la proportion de bons résultats décroit nettement et régulièrement à mesure que s'élève le degré présumé de malignité. On ne saurait néanmoins tirer de cette diminution graduelle des survies, des conclusions prématurées sur la valeur pronostique de la classification adoptée. En effet, les cas sont loin d'être assez nombreux pour que tous les chiffres trouvés soient significatifs et pour que le hasard soit absolument éliminé. De plus, dans une étude faite *a posteriori*, on peut avoir été involontairement et inconsciemment influencé dans le classement de certains cas par la connaissance de l'évolution post-opératoire. Il est donc utile de vérifier, à l'aide d'autres tests de malignité (tirés de la rapidité d'accroissement de la tumeur, de la précocité de l'envahissement ganglionnaire, des résultats opératoires comparatifs obtenus dans les cas peu avancés où les ganglions sont encore indemnes ou, au contraire, dans les tumeurs avec envahis-

sement ganglionnaire prononcé), le bien-fondé ou l'inanité de cette gradation. Voici les renseignements donnés par ces recoupements :

I. — Volume de la tumeur et groupe histologique

1° En dénombrant dans chaque groupe la proportion de grosses tumeurs (d'au moins 5 cm. de diamètre) on trouve qu'elle augmente du 1er degré au 4e. Au contraire la proportion des petites (ne dépassant pas 3 cm. de diamètre) diminue. Enfin, le rapport du nombre des grosses tumeurs (de cinq cm. au moins) au nombre des petites (de 3 cm. au plus) croît du degré 1 au degré 4.

	Grosses tumeurs au moins 5 cm. de diamètre	Petites tumeurs au plus 3 cm. de diamètre
Degré 1	15/47 ou 1/3	27/47 ou 3/5
Degré 2	32/77 ou 2/5	33/77 ou 1/2
Degré 3	59/129 ou 1/2	46/129 ou 1/3
Degré 4	17/28 ou 3/5	6/28 ou 1/5

Grosses tumeurs / Petites tumeurs	
15/27	ou 1/2
32/33	ou < 1
59/46	ou > 1
17/6	ou 3

Si l'on tient compte de l'erreur probable, ces variations, portant sur de relativement petits nombres, ne sont pas toutes significatives pour deux degrés voisins. Néanmoins la différence entre le premier degré et le dernier est nette et les chiffres varient régulièrement entre les deux extrêmes.

Aujourd'hui que le diagnostic du cancer du sein est devenu, dans l'ensemble assez précoce, le volume atteint par la tumeur au moment de l'opération donne une indication sur la rapidité de son accroissement et, partant, sur sa malignité.

2° *Résultats de l'opération selon le volume de la tumeur dans les quatre groupes.* — On sait que les résultats éloignés sont nettement moins bons pour les grosses tumeurs que pour les petites. Ainsi, pour l'ensemble des 281 cas, les guérisons de 5 ans sont de 23 sur 123, soit 19 p. 100, pour les tumeurs d'au moins 5 centimètres de diamètre et de 76 sur 112, soit 68 p. 100, pour les tumeurs ne dépassant pas 3 centimètres. Or, en considérant séparément les quatre groupes histologiques, on constate une dégradation nette des bons résultats, tant pour les grosses tumeurs que pour les petites.

Guérison après 5 ans

	Diamètre de 5 cm. au moins	Diamètre de 3 cm. au plus
Degré 1	10/15 ou 2/3	22/27 ou 4/5
Degré 2	7/32 ou 1/5	26/33 ou 3/4
Degré 3	5/59 ou 1/10	26/46 ou 1/2
Degré 4	1/17 ou 1/17	2/6 ou 1/3

Le pronostic des grosses tumeurs est relativement bon au degré 1 (10 sur 15). Il est défavorable au degré 2 et franchement mauvais aux degrés 3 et 4.

Pour les petites tumeurs, la même différence existe. Très favorable au degré 1 (22 sur 27), le pronostic est moins bon à mesure que le degré s'élève. Il est important de noter, en particulier, qu'une petite tumeur ne dépassant pas 3 cm. comporte un pronostic peu favorable si elle appartient au groupe 3 ou 4.

II. — Envahissement ganglionnaire et groupe histologique

1° La plus ou moins grande aptitude d'un cancer mammaire à envahir les ganglions axillaires est un critérium de sa malignité. Il est donc important de vérifier si la répartition en quatre groupes reflète cette tendance.

Sur les 281 cas il y en avait 196 avec adénopathie axillaire néoplasique, soit 70 p. 100 ou plus des 2/3. Ces 196 cas se répartissent ainsi :

Degré 1	22/47	ou 1/2
Degré 2	51/77	ou 2/3
Degré 3	99/129	ou 3/4
Degré 4	24/28	ou 6/7

On voit que la fréquence des adénopathies croît du groupe 1 au groupe 4, passant de moins de la moitié aux 6/7.

2° La *précocité* de l'envahissement ganglionnaire est une autre preuve de malignité. Si l'on dénombre, parmi les petites tumeurs (diamètre de 3 cm. au plus), celles qui avaient déjà envahi les ganglions, on en trouve la moitié. Mais la répartition montre que la proportion des petites tumeurs avec adénopathie est croissante avec le degré.

Degré 1	11/27	ou 2/5
Degré 2	17/34	ou 1/2
Degré 3	30/46	ou 2/3
Degré 4	5/6	ou 5/6

3° Il est établi que le pronostic est d'autant plus mauvais que le nombre de ganglions envahis, par rapport au nombre total des gan-

glions trouvés dans la pièce opératoire, est élevé. Aussi, peut-il être intéressant de savoir avec quelle rapidité se fait l'extension de l'envahissement à l'ensemble des ganglions axillaires, après que les premiers ganglions ont été envahis. On peut apprécier cette propension à l'extension de l'adénopathie en comparant le nombre des cas où l'adénopathie est très étendue (plus de la moitié des ganglions envahis, par exemple) au nombre global des cas où une atteinte des ganglions, si faible fût-elle, a été notée.

Sur les 196 cas avec adénopathie positive, il y en a 114 où le cancer avait envahi plus de la moitié des ganglions trouvés dans l'aisselle. La répartition montre que le rapport étudié croît régulièrement avec le degré histologique.

Degré 1	4/22	ou 1/5
Degré 2	21/51	ou 2/5
Degré 3	69/99	ou 3/5
Degré 4	20/24	ou 4/5

Cette progression signifie que le cancer, ayant atteint la région axillaire par voie lymphatique, reste d'autant plus longtemps limité à un petit nombre de ganglions que la tumeur appartient à un groupe présumé moins malin.

4° *Pronostic de l'envahissement ganglionnaire.* — L'état d'intégrité ou d'envahissement des ganglions est, on le sait, un élément capital du pronostic post-opératoire. Ainsi, sur l'ensemble des 281 cas, les 196 cas avec adénopathie n'ont donné que 68 guérisons de 5 ans, soit 35 p. 100, tandis que les 85 cas sans adénopathie ont donné 60 guérisons, soit une proportion double. Or, si on examine comparativement les quatre groupes, on constate que la signification pronostique des ganglions envahis s'aggrave à mesure que le numéro du degré s'élève :

Degré 1	14	guérisons	sur 22	ou 2/3
Degré 2	26	—	51	ou 1/2
Degré 3	26	—	99	ou 1/4
Degré 4	2	—	24	ou 1/12

Enfin, l'étude détaillée des résultats montre une nette aggravation du pronostic, pour les degrés 2, 3 et 4, selon que les ganglions sont indemnes, peu ou abondamment envahis, tandis qu'il n'en est rien pour le degré 1. Pratiquement, l'envahissemnt des ganglions ne modifie pas le pronostic pour les cancers de ce groupe 1 présumé le moins malin.

III. — Survie des échecs

Il peut être intéressant, comme test de la rapidité d'évolution de la tumeur, d'étudier la durée de la survie des malades non guéries. La durée de survie moyenne pour l'ensemble des malades décédées

a été de 3 ans 4 mois, mais elle a été d'autant plus courte que la tumeur appartenait à un groupe de degré plus élevé :

Degré 1 près de 6 ans
Degré 2 près de 4 ans
Degré 3 environ 3 ans
Degré 4 2 ans 3 mois

Mais cette survie moyenne, si elle donne une idée de la différence de malignité entre les quatre groupes, ne montre pas certaines particu-

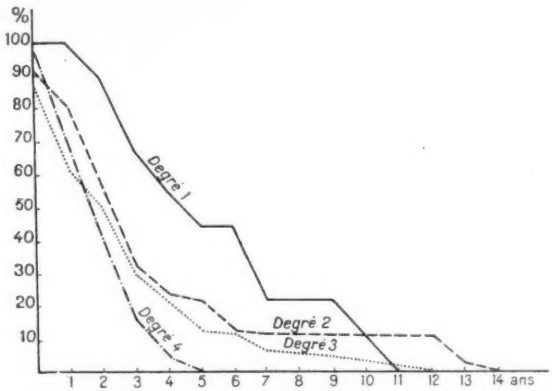


FIG. 6. — Courbes de mortalité selon le degré de malignité (proportion des cas non guéris encore en vie, année par année, pour chacun des quatre degrés). En abscisses, années de survie. En ordonnées, pourcentages de malades non guéries, encore en vie.

larités qui ressortent de l'allure des courbes de survie dans chacun des groupes (fig. 6).

Degré 1. — Les décès s'étalent assez régulièrement de la 2e à la 11e année. Cinq ans après l'opération, près de la moitié des malades non guéries sont encore en vie.

Degré 2. — L'évolution est plus rapide. Cinq ans après l'opération, les 4/5 des malades non guéries ont succombé. Cependant, des survies très prolongées sont observées : des récidives tardives emportent les malades 13 et 14 ans après l'intervention.

Degré 3. — La mortalité est importante dès l'année de l'opération. Les 9/10e des échecs ne survivent pas plus de 5 ans. Quelques récidives tardives peuvent se produire.

Degré 4. — La mortalité est massive les trois premières années. Le décès le plus tardif se produit à la 5e année (une malade était en vie à la 6e avec une généralisation pulmonaire). Aucun cas de récidive tardive n'a été observé jusqu'ici dans ce groupe.

Conclusions

1° *Valeur pronostique de la classification proposée.* — La concordance des divers caractères évolutifs passés en revue semble bien montrer que la « malignité moyenne » des tumeurs croît du degré 1 au degré 4. On peut donc, à titre d'hypothèse de travail, se servir de cette classification histopronostique, quitte à la remanier à la lumière de l'évolution clinique, lorsque le nombre de cas sera suffisant pour qu'on puisse en tirer des déductions statistiques.

2° *Degré histologique et stade d'extension anatomoclinique.* — Les deux classifications ne se superposent pas, mais s'harmonisent, comme on pouvait le prévoir d'après les constatations faites sur la proportion croissante des tumeurs volumineuses et des adénopathies à mesure que le degré s'élève.

De l'ensemble de l'étude histologique et de sa confrontation avec la classification par stades cliniques, on peut conclure que *la répartition en quatre degrés histopronostiques apporte un complément d'information sur la malignité des tumeurs en permettant une certaine discrimination entre des tumeurs au même stade clinique.*

Ainsi, l'envahissement ganglionnaire, même étendu, n'a pas grande importance lorsqu'il s'agit d'un cancer du degré de malignité 1.

D'autre part, les petites dimensions d'une tumeur ne constituent pas un facteur d'amélioration du pronostic lorsqu'il s'agit d'un cancer de degré 3 ou 4. Par contre, le résultat éloigné peut être présumé favorable pour une volumineuse tumeur de degré 1.

Les proportions de guérison de 5 ans, étant respectivement de l'ordre de 3/4, 1/2, 1/3 et 1/7e, décroissent régulièrement du 1er au 4e degré histologique et permettent de nuancer et de préciser le pronostic très tranché fourni par la classification clinique.

3° *Radiothérapie pré- ou post-opératoire.* — L'appoint éventuel apporté à la chirurgie par la radiothérapie pré- ou post-opératoire n'a pu être étudié de façon valable, en distinguant les cas selon le degré de malignité. En effet, l'irradiation a été pratiquée surtout dans les cas cliniquement étendus, de sorte que la comparaison globale des résultats chirurgicaux purs aux résultats radiochirurgicaux n'est pas probante. Si l'on répartit les cas par degrés histologiques et selon l'importance de l'envahissement ganglionnaire, on aboutit à un tel émiettement que les chiffres n'ont plus de signification.

Il est certain que l'irradiation peut avoir un effet considérable sur la tumeur (jusqu'à la faire disparaître cliniquement) puisque dans 13 cas les altérations microscopiques étaient telles que le degré histologique n'a pu être déterminé (ces cas ne sont donc pas compris dans les 281 cas étudiés). Il est certain aussi que, dans 55 autres cas ayant reçu une irradiation pré-opératoire, celle-ci n'a en rien gêné l'étude de la variété histologique.

Notons enfin que cette classification pronostique n'est valable (et encore sous toutes réserves) que pour la chirurgie. Il s'agit en effet de tests de malignité et non de radiosensibilité. En outre, les échantillons biopsiques que l'on prélève chez les malades destinées à l'irradiation sont habituellement petits et souvent trop écrasés pour qu'une étude sérieuse puisse en être faite. Or, étant donné la grande variabilité de structure d'un point à un autre du cancer, il est indispensable de faire porter l'examen microscopique sur des fragments intéressant toute l'étendue de la tumeur.

Fondation Curie.

Les causes d'échec dans le traitement du cancer du col au stade I [1]

PAR

Paul SANTY, Marcel DARGENT et Louis EICHOLZ

Le terme « stade I » indique un *fait clinique*. Il ne faudrait accepter aucune complaisance dans la définition de ses limites. Toute retouche fondée sur une constatation opératoire ou un événement imprévu dans l'évolution est inacceptable. Tout remaniement de statistiques *a posteriori* crée la confusion. Une évolution précocement grave, avec métastase, la constatation opératoire d'adénopathies pelviennes incitent à reconsidérer la nomenclature établie. On doit s'y refuser. Acceptant donc *ipso facto* l'insuffisance de nos moyens d'investigation clinique pour définir le stade I, nous apportons comme première cause d'échec du traitement ce défaut même *dans l'appréciation réelle de l'extension des lésions.*

I. — Les problèmes de définition

Le problème nosologique apparaît dès qu'on établit la statistique. Les chirurgiens qui pratiquent les opérations de Wertheim et les radiologistes qui traitent sans explorer le pelvis ne parlent pas tout à fait le même langage.

Nous possédons 210 cas de cancer au stade I ; 152 ont été traités de 1925 à 1947 au Centre Anticancéreux ; 58 appartiennent à l'un de nous (Pr Santy (1923-1938).

Malgré notre intention de demeurer le plus strictement possible dans la définition « clinique » et non anatomique, nous avons quelque peu arbitrairement éliminé ou conservé certaines observations.

Sur 213 cas intitulés « cancer du col, stade I » nous en avons éliminé 3.

Deux avaient été traités chirurgicalement pour des métrorragies dues à un polype malin du canal cervical. L'histologie indiquait un épithélioma adénoïde. Sur la pièce opératoire, il existait un *cancer important du corps utérin.* L'hystérographie, comme la pratique actuellement Mme Laborde, le toucher intra-utérin n'avaient pas été utilisés.

(1) Réunion des chefs de Centres anticancéreux, le 27 avril 1948.

On peut dire que nos moyens d'investigation clinique auraient évité cette erreur de définition s'ils avaient été totalement mis en œuvre. D'où l'élimination de ces deux cas.

L'autre est éliminé d'une manière plus arbitraire. Il s'agit d'un cas publié par l'un de nous (Dargent et Bonniot, *Lyon chirurgical*, 1946, 41, 2, 180) au sujet d'un travail général sur l'adénocarcinome du col utérin. L'aspect clinique était celui d'un gros cancer exophytique du canal cervical. L'histologie indiquait un épithélioma glandulaire. Il existait à gauche une masse annexielle mollasse, en aubergine, un peu douloureuse au toucher. Le diagnostic était : cancer du canal cervical associé à un pyosalpynx ou un hydrosalpynx gauche. De ce fait l'exérèse chirurgicale semblait préférable à la curiethérapie. La pièce opératoire montrait un *cancer de la trompe gauche*, de même type histologique que la tumeur du canal cervical. Il est fort probable que la lésion du col était une métastase du cancer tubaire. Aucun moyen clinique ou radiologique ne permettait de soupçonner ce fait. Il a été versé au dossier des cancers de la trompe ; *stricto sensu*, nous devrions le garder dans notre nomenclature des tumeurs du col au stade I.

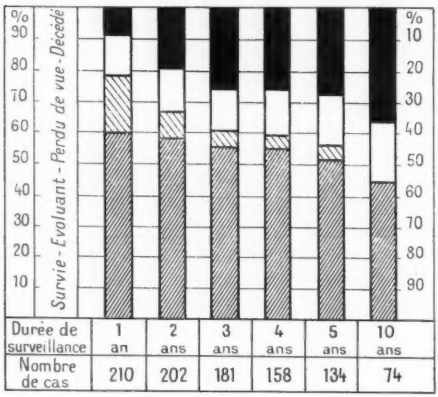


FIG. 1.

Par contre parmi les 210, nous en avons gardé 3 peut-être aussi arbitrairement. Ce sont 3 cas révélés par l'expérience chirurgicale.

Dans le premier cas on découvrait sur une pièce opératoire d'hystérectomie élargie pour tumeur bourgeonnante du col à type adénoïde une lésion minime, en pastille, *au niveau de la corne utérine gauche*. Il s'agissait aussi d'un épithélioma. L'hystérographie elle-même n'aurait certainement donné aucune image pathognomonique. On est en présence d'un des types de *carcinoma corpus et colli* (Heiman). Il n'y avait aucune continuité apparente entre les deux lésions. Il est impossible de définir quelle est la lésion primitive.

Dans les deux autres, coexistaient *des cancers de l'ovaire*. Dans l'une, la tumeur ovarienne droite avait été extirpée huit mois auparavant et la lésion cervicale avait des caractères wolfiens des plus nets, comme celle de l'ovaire. Dans l'autre une petite tumeur ovarienne gauche fut

découverte sur une pièce d'opération de Wertheim pour un carcinome à forme infiltrante du col. Les lésions ovariennes étaient de type wolfien. Les lésions cervicales répondaient au type épithélioma épidermoïde indifférencié. C'est pour de pareilles associations (*ovari et colli*) que peut se poser le problème de tumeurs coexistant fortuitement ou de métastases à point de départ cervical ou ovarien. J.-F. Martin, Rochet et Brunat ont admis pour un cas identique l'hypothèse d'une métaplasie épidermoïde dans une métastase cervicale de tumeur ovarienne wolfienne. Nous ne prenons pas partie ; nous maintenons ces observations dans le lot de ce qu'il est convenu d'appeler d'après les données cliniques des cancers du col au stade I.

II. — Résultats d'ensemble

Les résultats sont exposés dans un graphique du modèle officiel du Ministère de la Santé, où sont inscrits *les taux* de survies de cas en évolution, de cas perdus de vue et de décès depuis la fin de la première année de surveillance jusqu'après la dixième année (fig. 1). Un tableau donne les chiffres exacts répondant à ces taux (tableau 1).

Tableau 1. — Résultat d'ensemble

Durée de survie observée	Nombre de cas	Guérisons	En évolution	Perdues de vue	Morts
1 an . . .	210	129	40	23	18
2 ans . . .	202	118	18	26	40
3 ans . . .	181	102	9	25	45
4 ans . . .	158	89	7	24	38
5 ans . . .	134	73	4	22	35
10 ans . . .	74	33	0	14	27

L'observation des 134 cas suivis plus de cinq ans donne globalement environ 54,4 p. 100 de survies. Le chiffre tombe à 44,6 p. 100 après dix ans. Passé dix ans il n'y a plus de cas en évolution.

Avant d'étudier la nature et la cause des échecs véritables nous pouvons signaler quelques facteurs particuliers pour le pronostic au stade I.

L'âge n'a aucune importance. Il y a autant de longues survies de 25 à 35 ans que de 55 à 60 ans. Le cancer du col au stade I *n'est pas spécialement plus grave chez les femmes jeunes* (tableau 2).

TABLEAU 2. — RÉSULTATS EN FONCTION DE L'AGE

AGES	GUÉRISONS			MORTS		PERDUES DE VUE
	Nombre de cas	+ de 5 ans	— de 5 ans	du cancer	cause inconnue	
24 ans . .	1	1				
25-29 ans .	9	5	1	1	1	1
30-34 ans	12	6	1		1	4
35-39 ans	33	7	9	7	6	4
40 44 ans	31	11	9	8	1	2
45-49 ans	37	11	9	3	9	5
50-54 ans	34	11	8	5	3	7
55-59 ans	21	12	2	2	2	3
60-64 ans	20	7	6	1	4	2
65-69 ans	5	1	1		3	
70 ans et +	7	1	2		2	2

La précocité du dépistage n'a également pas l'importance qu'on pourrait supposer (toutes choses étant égales d'ailleurs et en admettant bien qu'il s'agit du stade I).

Dix-huit cas sur 210 ont été des découvertes de biopsie au cours de l'examen d'un col métritique suspect. Sept survivent plus de cinq ans. Trois sont mortes de leur cancer. Ce fait confirme la notion qu'il y a dans le stade I *de multilpes variétés* et que les formes décelées dans des cols apparemment métritiques sont déjà souvent des formes très infiltrantes. Il en est de même de certaines ulcérations apparemment superficielles du museau de tanche, qui répondent à des infiltrations néoplasiques profondes du myomètre du col, issues d'un cancer du canal cervical (Mocquot).

Cette variété dans le degré d'infiltration des cancers au stade I est illustrée par l'épreuve contraire : il y a de pareils épithéliomas suffisamment limités pour qu'une erreur temporaire d'indication thérapeutique n'ait pas de sanction grave. Nous en connaissons deux exemples. Dans le premier, le col apparemment métritique est amputé à la Schroeder et on fait une périnéorraphie. La radiumthérapie est pratiquée trois semaines plus tard, dans le moignon cervico-isthmique. La survie de six ans est maintenue. Dans l'autre il s'écoule un an entre

une polypectomie pour polype malin, contrôlé, et l'application de radium pour une récidive réalisant encore la définition du stade I. La mort survient à la neuvième année du fait de métastases lombo-abdominales.

La seule forme révélée à la fin de la grossesse fut grave.

La forme anatomique, difficile à définir avec beaucoup d'exactitude en raison du caractère variable et impossible à apprécier de l'infiltration dans le myomètre, n'est également pas d'une grande importance pronostique.

Les formes *bourgeonnantes* très exophytiques ont une réputation habituelle de bénignité : 9 sur 26 survivent de cinq à huit ans, 3 ont des survies plus récentes, 2 seulement ont entraîné la mort, du fait du cancer. Mais elles fournissent 2 cas de mort des suites du traitement soit chirurgical, soit radiumthérapique du fait de *complications infectieuses*. La surinfection de ces formes est à retenir.

Les formes *du canal cervical*, quel que soit le type histologique semblent assez graves. Quatre sur 21 survivent plus de cinq ans, 7 autres ont des survies plus récentes. Trois entraînent la mort, du fait d'évolutions *ganglionnaires* cancéreuses.

La forme histologique a également une importance limitée. Nous répétons après Baclesse et Colmeiro ce que nous avions déjà montré ; l'adénocancer n'est pas spécialement plus grave que les autres.

Dans les 12 cas d'épithélioma *baso-cellulaire*, il n'y a aucune mort du fait du cancer.

Une maladie de Bowen demeure guérie dix ans après radiothérapie (tableau 3).

TABLEAU 3. — RÉSULTATS D'APRÈS L'HISTOLOGIE

TYPES HISTOLOG.	GUÉRISONS		MORTS DE CANCER			MORTS Cause incon.	PERDUS DE VUE
	+ de 5 ans	— de 5 ans	Evolut. gangl.	Evolut. locale	Métastases		
Paviment. 117	44	21	7	9	4	14	18
Indiffér. 54	16	20	3	1		8	6
Adéno-c. 19	4	2			1	7	5
Baso-cel. 12	4	5				2	1
Atypique. 8	5		1	1		1	
210	73	48	11	11	5	32	30

III. — Résultats en fonction du traitement. Les types d'échecs

Nous apportons tous nos résultats, même ceux de méthodes que nous n'employons plus. Depuis 1923 il y a eu en effet des variations dans les conceptions techniques et tactiques du traitement du cancer du col au début. La définition de la dose de radium efficace a été sujette à changements, de même que les modalités de l'association chirurgie-radiothérapie.

Nous tentons de simplifier.

Deux cas sont éliminés : l'un examiné au centre, traité ailleurs dans des conditions non contrôlées survit depuis plus de cinq ans ; l'autre découvert sur pièce d'hystérectomie subtotale, chez une malade ayant refusé la radiumthérapie sur le moignon cervical fut traitée par rœntgenthérapie pénétrante et survit depuis plus de trois ans.

Quatre grands types de traitements ont été utilisés (tableau 4).

A) **La chirurgie seule** : 42 cas ont été soumis à la chirurgie seule par deux d'entre nous (de 1923 à 1947).

Six n'ont eu qu'une *hystérectomie totale.*

Trente-six ont subi *l'opération de Wertheim.* En réalité ce n'est pas exactement de l'opération dite de Wertheim qu'il s'est agit, mais *d'un évidement pelvien plus large, tel que le pratiquaient Villard ou Albertin à Lyon,* comportant en plus de la dissection et de l'exérèse des deux ailerons paramétriaux une exérèse de la lame cellulo-ganglionnaire au contact des vaisseaux iliaques, du type de la « *lymphadénectomie* » *ilio obturatrice* décrite actuellement par Tausig.

Les *6 hystérectomies totales ont donné des résultats excellents.* (L'une avait été faite par voie vaginale). On ne découvre aucune récidive locale ou évolution ganglionnaire. Il faut remarquer qu'il s'agissait de *cas toujours bien choisis* et de cancers au stade I non infiltrants, très limités à l'examen clinique et confirmés comme tels à l'examen de la pièce. Ces succès confirment déjà la notion qu'il *y a des degrés multiples dans le stade I.*

Les *36 opérations de Wertheim donnent avant 1936, 3 morts post-opératoires :*

Deux par péritonite précoce.

Une par cellulite pelvienne torpide évoluant en un mois.

Deux malades sur 36 présentent des *fistules urinaires.* L'une, urétérale, s'est tarie spontanément. Ces deux malades sont guéries depuis plus de cinq ans.

En dehors de ces échecs dus au traitement lui-même, il y a *5 échecs du fait du cancer.*

1 : par adénomégalie iliaque gauche, haute, à la troisième année, suivie d'une localisation sus-claviculaire.

TABLEAU 4. — ÉVOLUTION EN FONCTION DU TRAITEMENT

TYPES DE TRAITEMENT	GUÉRISONS						MORTS DE CANCER			MORTS DE CAUSE INCONNUE OU COMPLIC. DE TRAITEM.	PERDUES DE VUE
	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	10 ans	Evolut. ganglion.	Evolut. locale	Métastases		
Chirurgie : 42 . .		2		3	5	13	1	3	1	6	8
Chirurgie après ou avant radiothérap. 30		1		1	7	7	2	4		4	4
Radiumthérapie seule : 24	1	2	1	1	2	3	1	2	2	6	3
Roentgenthérapie seule : 1			1								
Radium + roentgenthérapie : 112 .	5	9	10	11	25	10	7	2	2	16	15
Traitement non contrôlé : 1					1						

3 : par évolution locale, dans la cicatrice vaginale et le tissu cellulaire pelvien. C'est en particulier dans les moignons des ligaments utéro-sacrés, au contact du rectum qu'on décèle ces foyers de récidive. L'opération de Wertheim *n'assure pratiquement pas l'évidement de lames latéro-rectales.* Ces récidives apparaissent au cours de la première et de la deuxième année. L'une apparaît après traitement médical pour un syndrome d'hyperthyroïdie.

1 : par métastases pulmonaires multiples à la sixième année.

Une récidive vaginale à la septième année, traitée par radiumthérapie est guérie au bout de deux ans.

Sur *31 cas contrôlés cinq ans, 18 survivent sans complications* (dont 13 au delà de 10 ans).

B) **La chirurgie associée à la radiothérapie :** 30 cas ont été soumis à des traitements associés.

1° Trois ont été soumis à la *rœntgenthérapie pénétrante* dans le mois qui suivait l'intervention chirurgicale (1 opération de Wertheim, 2 hystérectomies simples). On note un échec : évolution ganglionnaire iliaque haute au bout d'un an et demi (hystérectomie pratiquée immédiatement après opération césarienne pour un cancer du col découvert pendant le travail et complétée par irradiation (4 champs : 2 ant. 2 post. : 6.000 r en un mois).

2° Vingt-sept ont été soumis systématiquement à la *curiethérapie pré-opératoire,* par l'un de nous, de 1923 à 1938. Les doses et les délais adoptés dans cette série de cas *ne sont plus admis.*

Les doses de radium, données par dispositif intra-utérin et intra-vaginal ne dépassaient pas *30 à 40 mcd. en cinq à six jours. L'hystérectomie* (20 cas) (dont 1 par voie vaginale) ou l'opération *de Wertheim* (7 cas) ont été faits en général au bout de six semaines.

Deux font exception : l'hystérectomie a été très précoce aux dixième et quatrième jours après le début de la curiethérapie qu'il avait fallu interrompre parce que persistaient des métrorragies graves et inquiétantes. L'hystérectomie fut faite à main forcée.

Ces 30 interventions associées à la radiothérapie donnent une *mort de péritonite aiguë* dans la première semaine.

Trois malades sur 30 ont présenté des complications *rectales* lorsque la curiethérapie précédait l'intervention : l'une est asssez bénigne (lésion ulcéreuse de la face antérieure du rectum et rectorragies), l'autre plus importante (sténose de l'ampoule ne nécessitant pas la dérivation), l'autre enfin est grave (fistule recto-vésico-vaginale chez une malade guérie depuis dix ans).

En dehors de ces échecs dus au traitement lui-même il y a *6 échecs du fait du cancer.*

Quatre présentent des *récidives* dans la *cicatrice vaginale* ou le *tissu cellulaire pelvien,* après hystérectomie précédée de radiumthérapie.

Dans 3 cas, elles apparaissent dans des délais de trois à six mois. La radiumthérapie complémentaire est inefficace dans 2 cas. Dans un autre elle permet une survie de *huit ans*, suivie d'une nouvelle récidive. Dans le quatrième cas, la récidive apparaît à la *sixième année*.

Deux présentent des *évolutions ganglionnaires iliaques* hautes. Dans ces 2 cas il s'agit toujours *d'hystérectomies simples* et non d'opérations de Wertheim. L'une d'elles nous est connue : elle apparaît après association hystérectomie-rœntgenthérapie en fin de grossesse ; l'autre surgit dans les dix mois après association radium-hystérectomie.

Sur 27 cas contrôlés cinq ans (pratiquement dans les cas radium + chirurgie) 14 survivent sans complications, dont 7 depuis plus de dix ans.

Parmi les morts non imputables directement au cancer du col, on peut noter une mort *par cancer du sein* au bout de deux ans et demi.

C) **La radiumthérapie seule** : 24 cas ont été soumis à la radiumthérapie seule.

Onze traités par l'un de nous dans un service de chirurgie générale ont reçu 50 milligrammes dans l'utérus et 25 à 50 milligrammes dans les culs-de-sac pendant trois à cinq jours. *On a toujours donné moins de 40 mcd. en application unique.* Cette technique est abandonnée depuis 1938.

Treize traités au Centre ont eu deux applications de routine distribuant 60 à 65 mcd. en huit jours, avec temps vaginal premier en général et temps utérin second. Dans 3 cas on y a associé un « nettoyage » électrochirurgical préalable de gros bourgeons exophytiques surinfectés.

Ces 24 traitements radiumthérapiques sont responsables d'une *mort par péritonite aiguë* au cours d'une application endo-utérine pour une forme exophytique.

Il faut signaler *deux complications rectales bénignes*, syndrome rectalgique avec rectorragies, cédant au traitement médical. L'un d'eux garde une sténose très perméable.

En dehors de cet échec dû au traitement lui-même, il faut signaler *6 échecs du fait du cancer.* Cinq ont entrainé la mort.

Deux morts sont dues à des récidives locales ou mieux des continuations d'évolution dans la première année. L'une gagne les culs-de-sacs et les paramètres, l'autre le corps utérin. Ces deux cas appartiennent *à la série ayant reçu moins de 40 mcd.*

Une mort est dûe à *une adénopathie iliaque haute* dans un délai de deux ans après une application de 58 mcd. en huit jours, mal tolérée (réaction fébrile, cystalgies).

Deux morts sont dues à des métastases ganglionnaires éloignées : dans l'une, ayant reçu moins de 40 mcd., elle est associée à une récidive dans le paramètre à la neuvième année et évolue dans la région lombo-aortique ; dans l'autre elle apparaît dans les six premiers mois après

traitement d'une forme adénoïde du canal cervical ; elle siège dans le creux sus-claviculaire gauche. S'agissait-il réellement d'un cancer du col au stade I ? Ne coexistait-il pas une tumeur corporéale ou ovarienne ?

Enfin, dans un cas, une application de 38 mcd. dans l'utérus seul est suivie de récidive locale au bout d'un an. Une retouche radiumthérapique vaginale (26 mcd.) permet alors une survie contrôlée de dix ans.

Sur 16 cas contrôlés cinq ans, il y a 5 survies sans complications. C'est le chiffre le plus faible de toutes les séries. Les récidives *locales ou paramétriales sont toutes consécutives à des traitements curiethérapiques inférieurs à 40 mcd.*

D) **L'association radium-rœntgenthérapie** : 112 cas ont été traités par radiumthérapie première suivie de rœntgenthérapie pénétrante. Il s'est presque toujours agi d'un traitement de routine. 60 mcd. ont été donnés par application vaginale et utérine. (Dans un cas l'application avait été faite ailleurs). 6.000 à 12.000 r ont été donnés en 4 champs, deux antérieurs, deux fessiers ; le traitement est étalé sur un mois et demi environ (Pr Ponthus, Drs Boijeau, Rochet, Naudin, Papillon).

Dans 5 cas on a associé un champ périnéal.

Dans un cas l'irradiation complémentaire fut faite par téléradiumthérapie.

Ces 112 traitements associés sont responsables *d'une mort* par péritonite progressive (rupture d'abcès périsigmoïdien en cours de traitement rœntgenthérapique).

Il faut signaler *7 complications rectales*, dont une grave ; 6 ont entrainé des rétrécissements ampullaires après une phase de périrectile intense. Une a entrainé une fistule recto-vaginale. Parmi ces 7 cas, 3 avaient été irradiés par champ périnéal, 4 avaient eu au cours de la radiumthérapie des signes de paramétrite septique.

Deux ont gardé longtemps des syndromes cystalgiques, sans fistules.

En dehors de ces échecs dus au traitement lui-même, il faut signaler 11 échecs du fait du cancer.

Dans 2 cas il y eut des *récidives locales*. Pour le premier l'application de radium avait été faite ailleurs et mal contrôlée ; elle était certainement inférieure à 40 mcd. Pour le second, le traitement « de routine » avait été correctement conduit. La récidive siégeait dans les paramètres et la base de la vessie.

Dans *7 cas* il y eut *des évolutions ganglionnaires* pelvi-iliaques dans des délais de un à quatre ans. Deux en particulier ont été tardives.

Elles s'accompagnaient de névralgies crurales et d'œdèmes du membre inférieur correspondant.

Dans *2 cas* il y eut des métastases pulmonaires, l'une au sixième mois (associée à une fistule recto-vaginale), l'autre à la troisième année.

Sur 60 cas contrôlés cinq ans, il y a 35 survies sans complications. A signaler que ce traitement employé presque toujours de 1941 à 1946 au Centre donne également 35 survies sans complications de un à cinq ans.

IV. — Observations anatomiques fournies par quelques pièces opératoires

Nous avons déjà, en discutant du problème nosologique, envisagé la question des tumeurs ovariennes, tubaires ou fundiques, associées qui peuvent être une découverte en cours d'intervention.

La pratique de la chirurgie dans deux séries de notre statistique nous enseigne deux autres faits à retenir si on étudie les causes d'échec.

1° Sur deux pièces d'opération de Wertheim (comportant une large lymphadénectomie iliaque) et sur deux autres prélevées dans les mêmes conditions, mais après curiethérapie, soit 4 fois sur 47 interventions élargies pour des tumeurs au stade I, il existe un envahissement *histologique* dans le ganglion de la bifurcation iliaque. Deux de ces malades sont mortes de cause indéterminée, deux survivent après deux et dix-sept ans. Il est normal d'admettre que ces deux dernières ont été *protégées d'une évolution iliaque haute par l'exérèse chirurgicale des lames cellulo-ganglionnaires.*

2° Sur deux pièces d'hystérectomie après curiepuncture on découvre des lésions épithéliomateuses évoluant encore dans *l'isthme.* Mais il importe de signaler que la radiumthérapie n'a pas dépassé 30 med. dans un cas et 38 dans l'autre, et que les exérèses ont été faites quarante jours après. On peut évoquer une *faute de tactique* pour expliquer ces faits.

V. — Schématisation des causes d'échec. Propositions tactiques

Il est très difficile de tracer des schémas avec des statistiques comportant encore tant de malades perdues de vue et tant de morts de cause indéterminée. Force est d'utiliser les cas certains en renonçant à établir des taux de fréquence sujets à trop d'erreurs.

Les causes d'échec sont de deux ordres :

1° **Les causes inhérentes au traitement :**

a) *Les accidents de péritonite aiguë, de cellulite septique* sont antérieurs à 1940.

La thérapeutique anti-infectieuse actuelle est suffisamment au point pour permettre d'éliminer de plus en plus ces complications de la chirurgie ou de la curiethérapie endo-utérine.

b) *Les accidents urinaires* après opération de Wertheim sont égale-

ment très rares. On doit surtout pour le stade I où ne se posent pas de problèmes de dissection serrée de l'urètre dans le paramètre, supprimer le risque de fistule urétérale.

c) *Les accidents rectaux* semblent avoir leur maximum de fréquence avec la *curiethérapie associée avec la rœntgenthérapie pénétrante*. Le champ périnéal les favorise. C'est un fait admis. Il est certain que la radiothérapie que nous administrons « par routine », après application de radium fait courir des risques à la muqueuse rectale et les courbes d'isodoses, qu'établissent actuellement les physiciens anglais, le confirment.

D'autre part les accidents graves (périrectite sténosante, fistules), indices de phénomènes de radio-nécrose de sgaines celluleuses pelviennes sont, comme partout ailleurs, favorisés par l'infection. Les accidents de paramétrite septique en cours de curiethérapie doivent être évités par l'administration d'antibiotiques. Le traumatisme chirurgical *après une application de radium mal tolérée* doit être évité. Il risque de « révéler » une radionécrose pelvienne latente par des complications rectales.

2° **Les causes inhérentes du cancer** peuvent se résumer en deux types :

a) *Les récidives locales*: (cicatrice vaginale, paramètre, corps utérin).

b) *Les évolutions ganglionnaires ilio-pelviennes.*

Resteraient les évolutions ganglionnaires à distance et les métastases qui posent des problèmes plus généraux et difficiles à résoudre.

Les faits exposés nous montrent :

A) *Que les récidives locales* sur la cicatrice vaginale ne sont évitées ni par l'opération de Wertheim, ni par l'association curiethérapie-chirurgie lorsque la curiethérapie est faite à doses inférieures à 40 mcd. Cette tactique est d'ailleurs abandonnée depuis dix ans et nous ne la discutons plus. Le seul fait important est la preuve administrée par l'opération de Wertheim qu'une exérèse large du dôme vaginal ne met pas à l'abri de résurgences dans le moignon ; ce qui prouve qu'au stade I, cliniquement défini, *il peut exister des infiltrations histologiques de la sous-muqueuse vaginale.*

De même les évolutions dans les ligaments utéro-sacrés ne sont pas empêchées.

Enfin l'expérience de la curiethérapie faible, seule ou précédant la chirurgie, montre que si des doses inférieures à 40 mcd. suffisent à *certains* stades I, elles sont inopérantes dans d'autres formes plus étendues sans doute, et n'empêchent ni les récidives dans le corps utérin, ni les évolutions dans le paramètre. Le procès de ce type de curiethérapie n'est plus à faire. Il est abandonné.

Par contre, sous *l'angle des récidives, l'association du rayonnement X*

au rayonnement du radium, et même — sur un faible lot de 13 cas — la seule curiethérapie distribuant environ 60 *mcd. en huit jours que nous pratiquons maintenant,* améliorent beaucoup le devenir local des stades I quel que soit leur degré d'extension.

Pourtant il reste *un cas* certain d'échec de ce traitement radiothérapique combiné (l'autre ayant reçu une dose de radium non contrôlée et connue comme faible). Ce cas peut poser trois problèmes :

a) Celui de la radio-résistance de certaines formes, qu'admettait Regaud. Le cas signalé concerne un épithélioma pavimenteux et l'histologie ne résoud pas le problème.

b) Celui de l'extension réelle de certains stades I, incontrôlable à l'examen clinique. On peut admettre en effet le caractère très imprécis de la rubrique « stade I ».

c) Celui de la valeur de nos méthodes d'irradiation. L'effort actuel d'un centre comme le Royal Cancer Hospital de Londres met en évidence l'empirisme de nos méthodes. Le simple calcul des doses de radium en mcd. en est un témoignage. Si on ramène tout aux unités r et si on interroge les courbes d'isodoses, on constate que pour les raisons de mise en place des tubes, de situation exacte des foyers, la répartition du rayonnement est très peu homogène en tous les points de la tumeur.

On peut donc admettre qu'une curiethérapie dont on perfectionnerait le mode d'application, sans changer notablement la dose (de 60 mcd. environ) doit suffire pour résoudre le problème de la stérilisation *locale* de la grande majorité des cas au stade I. La rœntgenthérapie surtout avec un champ périnéal dangereux pour le rectum, ne semble pas être d'un très grand secours.

B) *Que les évolutions ganglionnaires ilio-pelviennes hautes* en particulier ne sont pas évitées par *l'association curiethérapie-rœntgenthérapie* telle que nous la pratiquons. En admettant que les gîtes ganglionnaires sont aussi radiosensibles que les lésions primitives (ce qui est certainement faux), il est évident lorsqu'on étudie les courbes d'isodoses dans un bassin irradié ainsi, que la périphérie, siège des adénopathies ne reçoit pas une dose suffisante. Un travail récent de Winternitz, de Londres, le met en évidence. La radiothérapie complémentaire, complétant par des petits champs latéraux, fessiers et ischiatiques, l'action du radium apparait comme un moyen rigoureux et rationnel de faire une irradiation homogène. Ce procédé est peut-être malgré tout très théorique et n'a pas fait sa preuve par l'expérience éloignée.

Ce que nous savons par ailleurs de la radiosensibilité très particulière des métastases supportées par un ganglion nous laisse envisager que *la solution physique* ne résoudra peut-être pas tout le problème, ou qu'il faudra encore chercher à connaître les doses convenables à ces colonies cancéreuses.

Par contre la solution chirurgicale de l'opération de Wertheim (telle que nous la pratiquons à Lyon, c'est-à-dire avec une lymphadénectomie iliaque haute poussée) apporte une amélioration évidente au problème ganglionnaire.

Nous ne connaissons qu'une mort *certaine* d'évolution ganglionnaire iliaque haute après opération de Wertheim ; sur 4 cas où l'envahissement fut découvert histologiquement il y a 2 morts de cause indéterminée et 2 survies de deux et dix-sept ans, où, réellement on peut estimer que le geste chirurgical sur les gîtes ganglionnaires a été utile (il ne s'agissait pas de ces inclusions épithéliales bénignes qu'a signalées Wertheim dans les ganglions pelviens, mais bien des métastases de l'épithélioma).

Le cas d'évolution ganglionnaire certaine nous prouve :

a) Qu'il y a des opérations de Wertheim incomplètes. Nos moyens actuels de réanimation et d'anesthésie ne doivent plus faire redouter la *longueur* de l'intervention et on doit faire effort dans la dissection minutieuse des lames cellulo-ganglionnaires et pelviennes.

b) Qu'il y a des envahissements ganglionnaires qui franchissent les étapes habituelles et gagnent d'emblée les relais en amont des vaisseaux iliaques primitifs. L'un de nous, qui s'attache actuellement au problème du traitement préventif de ces adénopathies, a pris l'habitude de contrôler toujours les gîtes ganglionnaires situés sur les flancs de la 5e lombaire au contact de la fin de la chaîne sympathique lombaire. C'est difficile en raison de la présence de la veine iliaque primitive gauche. Ce n'est même pas l'amorce de l'opération de Jonnesco qui s'est révélée inopérante. C'est surtout un contrôle qui a une valeur pronostique et peut indiquer de la radiothérapie complémentaire dirigée très précisément sur les flancs de la colonne lombaire.

***

Tel est le résultat de l'analyse des causes d'échec au stade I. Les métastases, les adénopathies sus-claviculaires sont rares. Elles peuvent être imputables à l'existence d'une tumeur ovarienne ou corporéale méconnue, avec « faux stade I », expression d'une métastase cervicale. C'est une raison de plus en faveur du contrôle chirurgical.

Il ne nous appartient pas de définir ici les indications thérapeutiques. Nos résultats (53 p. 100 de succès) sont mauvais parce que nous les avons donné tous, même ceux des traitements que nous avons abandonnés.

Il existe des « stades I » tellement limités que même des traitements incomplets peuvent réussir. L'argument statistique permet de soupçonner (plutôt que de chiffrer exactement) quels sont les buts, à atteindre pour améliorer le pourcentage des survies.

En admettant qu'il demeure des indications de chirurgie seule,

(association d'une masse annexielle ou d'un myome en imminence de complications trophiques) ou de radiumthérapie seule (contre-indications opératoires fondées sur l'âge, l'état général, l'adiposité), la solution la meilleure nous paraît dans les cas dits « idéaux » de proposer :

a) La curiethérapie endo-utérine et vaginale, distribuant environ 60 mcd. et bien contrôlée, pour assurer la stérilisation du cancer dans un périmètre incluant le dôme vaginal et le paramètre. La rœntgenthérapie peut être associée si la dose de radium n'a pu être suffisante, parce que mal supportée, ou difficile à appliquer pour des raisons locales.

Cette thérapeutique doit résoudre au mieux le problème de la cicatrisation de la lésion primitive.

b) Un temps chirurgical d'évidement ganglionnaire ilio-pelvien pourra assurer l'exérèse de relais lymphatiques que nous savons encore très mal stériliser par la radiothérapie. Cet évidement conseillé par Leveuf et Godard, préconisé actuellement par des auteurs comme Tausig et dirigé sur les lames et les ganglions de la bifurcation iliaque de la région obturatrice, avec contrôle des relais hauts, juxta-vertébraux, ne doit pas être fait isolément et doit être complété par une hystérectomie :

1° pour mieux drainer les espaces cruentés disséqués dans la lymphadénectomie ;

2° pour extirper, avec l'utérus, une lésion éventuelle du fond mal stérilisé par la curiethérapie préalable. La date ne doit pas être trop tardive après la curiethérapie (1 mois 1/2 à 2 mois après).

Ce n'est donc plus l'opération de Wertheim complémentaire mais une lymphadénectomie haute complétée par une simple hystérectomie, sans dissection de la partie basse de l'uretère, située dans des tissus déjà irradiés. Ce temps doit résoudre au mieux le problème des évolutions ganglionnaires. Il risque au stade I d'entraîner à des « interventions blanches », inutiles. La fréquence réelle des envahissements est difficile à calculer avec nos statistiques où il y a trop de morts de cause indéterminée. Elle n'atteint sans doute pas 15 p. 100 (on aurait, sans tenir compte des erreurs, 5,3 p. 100 en envisageant les morts par évolution ganglionnaire et 11,6 p. 100 en envisageant les résultats histologiques et cliniques après opération de Wertheim). C'est relativement peu. C'est pourquoi, lorsque les conditions opératoires ne sont pas excellentes, si le stade I apparaît comme très limité, ou s'il s'agit d'un baso-cellulaire, le complément chirurgical n'est pas nécessaire. Par contre les formes du canal cervical, les formes infiltrantes sur des cols métritiques justifient d'avantage la lymphadénectomie secondaire (1).

(*Travail du Centre anticancéreux de Lyon.*)

(1) Travail n'ayant pas pu paraître dans le précédent numéro consacré au cancer du col utérin : corrections reçues trop tard (*Note du Secrétariat*).

Le mésothéliome bénin de l'épididyme [1]

PAR

A. BONNARD et Ch. BERGE

Dans une monographie parue dans la *Revue Canadienne de Biologie*, en décembre 1942, et intitulée : Le Mésothéliome Bénin de la sphère génitale, avec en sous-titre « Sur la provenance mésothéliale de certaines tumeurs utérines, tubaires, funiculaires et épididymaires, connues sous les noms de Lymphangio-endothéliomes, d'adénomes, d'adénomyomes, ou même d'adéno-carcimones », P. Masson et ses collaborateurs Riopelle et Simard étudient certaines tumeurs des organes génitaux, classées jusqu'à présent d'une façon désordonnée par différents observateurs.

Ayant eu l'occasion de rencontrer deux cas de ces tumeurs localisées à l'épididyme, nous croyons utile d'attirer l'attention sur ce travail princeps, où est exposée une conception originale de ces tumeurs bénignes, qui a pour effet de mettre de l'ordre, à notre avis d'une façon très heureuse, dans un chapitre auparavant chaotique.

Observations cliniques (2)

Cas I (Dr Nard, Libourne). — Il s'agit d'un malade de 70 ans, ayant présenté en 1938, du côté gauche, une hydrocèle, d'apparence banale, ponctionnée avec injection de liquide modificateur. A cette époque on ne percevait aucune tumeur épididymaire ou testiculaire, même la vaginale vidée de son liquide.

En 1940, le liquide se reforme, et on perçoit une induration irrégulière épididymaire. A droite, début d'hydrocèle avec augmentation de volume de l'épididyme.

Opération le 5 février 1941.

On trouve une hydrocèle banale, sans réaction de la vaginale, un testicule tout à fait normal, et une tumeur de l'épidyme régulière, un peu plus grosse qu'une noix.

Castration gauche à l'anesthésie locale, guérison *per primam*.

Le malade revu en avril 1948, par son médecin traitant, le Dr Caillibaud, a présenté depuis 1941 plusieurs ictus qui l'ont laissé hémiparétique et aphasique.

Au point de vue génital :

Côté gauche. — Rien au scrotum. Pas de ganglions inguinaux.

Côté droit. — Hydrocèle du volume d'un œuf de dinde, opaque à la lumière. Testicule et épididyme non perçus. Pas de ganglions inguinaux.

(1) P. Masson, J.-L. Riopelle, C.-L. Simard : Le mésothéliome bénin de la sphère génitale (avec bibliographie). *Revue Canadienne de Biologie*, décembre 1942, vol. 1er, no 7, 750-752.

(2) Nous remercions les Drs Nard et Blanchot d'avoir bien voulu nous autoriser à reproduire les observations cliniques de leurs malades.

Cas II (Dr Blanchot, Bordeaux). — Malade de 25 ans qui s'est aperçu, il y a quatre ans qu'il avait une grosseur au niveau du testicule gauche, grosseur qui est survenue spontanément et qui ne l'a jamais gêné, au dire du malade.

Dans les antécédents, aucune maladie et en particulier aucune maladie vénérienne.

A l'examen on trouve : à gauche, 2 tumeurs de consistance rénitente, l'une à la tête, l'autre à la queue de l'épididyme, du volume d'une noisette ; à droite, masse de même aspect, mais moins volumineuse au niveau de la tête de l'épididyme. Pas d'hydrocèle ni à droite, ni à gauche.

Le 18 mai 1947, épididymectomie bilatérale, à l'anesthésie locale ; guérison *per primam*.

Le malade revu en mai 1948, un an après l'intervention, ne présente pas de récidive, ni à droite, ni à gauche.

Description anatomo-pathologique

Etude macroscopique

Première tumeur. — Masse régulière, bien arrondie ; à la coupe, aspect sarcomatoïde, sans aucun point de caséification ni de ramollissement.

Deuxième tumeur. — Trois masses arrondies, d'aspect de kyste multiloculaire, à cavités à peine visibles à l'œil nu.

Etude microscopique

Pour notre description, nous nous sommes largement inspirés du travail de Masson, nos cas étant tout à fait comparables aux siens.

Les images microscopiques de nos tumeurs, presque identiques, sont formées essentiellement d'un réseau de canaux et de cordons cellulaires, vacuolaires ou pleins, anastomosés entre eux.

La répartition de ces formations est exempte de toute systématisation : dans certains territoires, les cordons prédominent, ailleurs ce sont les canaux. Enfin une trame collagène légère soutient ce complexe.

Canaux. — Ces canaux sont arrondis, plus ou moins réguliers, et peuvent être pris pour des formations vasculaires. Leur lumière est plus ou moins ectasiée, atteignant parfois des dimensions kystiques. Leur contenu est constitué par un vague produit de sécrétion séro-albumineuse tenant en suspension quelques éléments mononucléés. D'autres éléments sont partiellement libres et n'ont plus de rapport avec la paroi que par de fins prolongements cytoplasmiques. Ce sont des cellules pariétales en voie de desquamation, certaines se libèrent complètement, rétractent leur noyau, et prennent un aspect lymphocytoïde.

La paroi des canaux est tapissée par un revêtement étalé, endothéliforme. L'épaisseur cellulaire est en rapport avec la distension de la paroi, avec une minceur maximum dans le cas des dilatations kystiques ; plus rarement il est cubique ou cylindrique, de type presque glandulaire.

A l'immersion nous avons vu en certains points, *une bordure en brosse très nette et indiscutable*.

Cordons cellulaires. — Le rapport entre les cordons et les canaux varie suivant chaque cas.

Notre cas n° 1 est plus cordonal que le cas n° 2, ou les canaux sont plus abondants et plus développés.

Ces cordons sont, soit étroits et pleins, soit plus larges et creusés de vacuoles de calibre variable. Les cellules qui les constituent et qui rappellent les cellules réticulaires ont un cytoplasme abondant généralement d'aspect granuleux et un noyau assez volumineux, de forme irrégulière, arrondi quand la cellule n'est pas très dilatée, aplati quand la sécrétion augmente.

Si la cellule se vacuolise, le noyau est latéralisé.

Parfois on note des cellules acidophiles dont le noyau a disparu.

La membrane nucléaire est très nette, et le plus souvent on voit une ou deux karyosomes.

Les canaux, les cordons pleins, les cordons vacuolisés, sont en continuité les uns

avec les autres, et se relient par toutes les formes de transition. La vacuolisation cellulaire des cordons pleins amène leur transformation en canaux.

Les membranes cellulaires se rompent et les cavités de plusieurs cellules se réunissent en formant un canalicule qui peut devenir un véritable microkyste.

Nous n'avons pas vu de mitoses, tant dans les cellules des cordons, que dans celles qui bordent les canalicules.

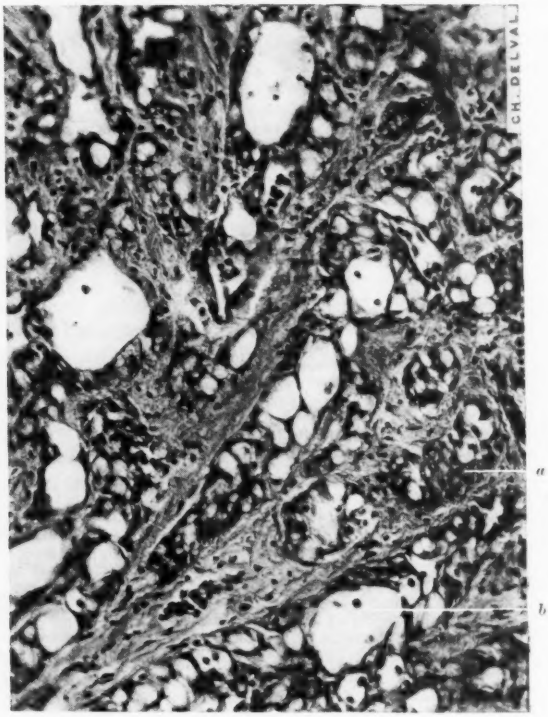


FIG. 1.

a) Cordon plein dont certaines cellules sont vacuolisées.
b) Canalicule.

Stroma conjonctif. — Ce stroma formé de tissu conjonctif de type adulte est assez dense dans notre cas n° 1, plus grêle dans le n° 2.

Les fibres musculaires signalées par Masson, manquent dans notre cas n° 1, elles sont assez peu nombreuses à la périphérie de notre deuxième tumeur.

L'infiltration de lymphocytes, considérée par Masson comme d'origine inflammatoire, est à peine esquissée dans notre cas n° 1 ; et plus marquée dans notre cas n° 2, où il existe de véritables amas lymphoïdes.

Considérations

Au point de vue clinique. — Notons les particularités suivantes :

1° La bilatéralité dans nos deux cas.

2° L'âge très différent : 70 et 25 ans.

L'évolution paraît bénigne ; cependant le premier malade a présenté de chaque côté une hydrocèle importante.

Au point de vue anatomo-pathologique. — Nos deux tumeurs qui sont bénignes peuvent être classées dans le groupe que Masson dénomme « Mésothéliome ».

La première est à la fois cordonale et canaliculaire ; la deuxième surtout canaliculaire.

Masson a étudié d'une façon approfondie les différentes origines possibles de ce genre de tumeur : glandulaire, lymphatique, Wolffienne, Mullerienne.

L'origine glandulaire a été surtout envisagée par des auteurs étrangers (1). Cependant l'examen attentif de nos préparations nous permet d'éliminer cette étiologie. Les cellules des cordons et celles qui bordent les canalicules ne ressemblent à aucun des éléments constitutifs de l'épididyme.

L'origine lymphatique a été soutenu à diverses reprises (2) en particulier par Marcandier et Thomas, au sujet d'un cas de tumeur bénigne de l'épididyme, dont l'aspect microscopique, en se basant sur les dessins annexés à leur travail, est tout à fait comparable aux nôtres. Ces auteurs s'inspirant des théories de A. Peyron, basent leur opinion sur le fait que, d'après eux, l'aspect de leur tumeur rappelle les ébauches lymphatiques fœtales. Ils admettent que les cellules qui se trouvent dans la lumière des canalicules sont des lymphocytes provenant de la différenciation des endothéliums de revêtement.

Avec Masson, nous pensons que ces tumeurs ne sont pas des lymphangiomes, ni des lymphangio-endothéliomes. La disposition cylindrique d'une partie des revêtements rend ce diagnostic peu vraisemblable. En outre, dans les cas indiscutables de tumeur lymphatique (langue, muscles, etc.), l'aspect histologique est tout à fait différent. Enfin comme le dit Masson, la présence d'une bordure en brosse, dans

(1) Blumer et Edevardo : Adenoma of epididymis. *Brit. Journ. of Surg.* 1941, **29**, 263-265.

Stout : Conditions of the epididymis simulating carcinoma. *Proc. N. Y. Path. Soc.*, 1917, **17**, 129-134.

(2) Marcandier, Thomas : Sur un lymphangiome de l'épididyme. *Bull. Ass. Etude Cancer*, 1930, **19**, 126-131.

Halpert : Mixed Leiomyoma et Lymphangioma of epididymis. *Journ. Off. Urol.*, 1941, **45**, 536-538.

Rigano Irrera : Su un caso de linfanjioma simplice circonrcito della coda dell épididimo. *Arch. Ital. Chirur.*, 1915, **13**, 552-560.

certaines cavités, suffit à écarter toute possibilité d'une origine endothéliale, car l'endothélium lymphatique ou sanguin, est toujours nu.

Au sujet des origines Wolffienne ou Mullerienne, Masson écrit ce qui suit :

« Etant donné leur localisation génitale et leur présence dans les deux sexes, on peut se demander si ces tumeurs ne proviendraient pas de vestiges Wolffiens ou Mulleriens.

« Sakaguchi, dans la discussion de son cas d'adéno-myome épididymaire penche pour une genèse Wolffienne, en s'appuyant sur la théorie proposée par Recklinghausen pour expliquer les adéno-myomatoses de l'appareil génital féminin. On sait que, depuis, cette théorie est tombée en défaveur et que l'on admet la provenance endo-métriale ou séro-épithéliale de ces formations glandulaires.

« Dans le cas présent, nous croyons également justifié de repousser la théorie de Recklinghausen.

« Aucune de nos tumeurs ne se trouve dans le ligament large, soit au niveau du parovaire, soit de chaque côté de l'utérus, sur le trajet du canal de Gartner, c'est-à-dire aux endroits où l'on trouve normalement des vestiges Wolffiens. Aucune ne contient ces pseudo-glomérules qui correspondraient à des formes involutives de glomérules primitifs. Aucune enfin ne montre la moindre similitude avec les kystes du parovaire, ou du canal de Gartner.

« La nature Mullerienne de nos tumeurs est pour le moins aussi difficile à accepter. Nulle part, en effet, elles ne font preuve des potentialités qui sont propres à ce dérivé du péritoine primitif. Aucune ne montre la moindre similitude avec une lésion d'endométriose ou d'endosalpingiose : caractère différent des revêtements et de la ciléation, absence de toute trace de tissu cytogène, absence d'hémorragie et de pigments hématiques ; absence de toute anologie avec les tumeurs connues de la lignée Mullerienne.

« Reste une dernière possibilité à laquelle nous nous sommes ralliés après considération. Elle est à vrai dire apparentée à celle que nous venons d'envisager.

« Comme précédemment, nos tumeurs reconnaîtraient en dernière analyse, une origine cælomique. Elles n'auraient conservé toutefois que les caractères et les propriétés dévolus aux cellules du péritoine primitif.

« Elles proviendraient ainsi, soit du péritoine primitif, soit d'une inclusion embryonnaire de cellules cælomiques déjà étroitement différenciées dans le même sens. »

Masson base sa théorie :

1° sur la tendance des éléments tumoraux à former des revêtements pavimenteux, simples, très aplatis ;

2° sur la présence de cellules cylindro-cubiques déjà signalées bien des fois dans les inflammations et les néoplasmes des séreuses ;

3° sur le fait que la vacuolisation des cellules peut exister aussi au niveau des séreuses.

Conclusion

A propos de deux cas personnels de tumeurs bénignes de l'épididyme nous attirons l'attention sur un mémoire de Masson, Riopelle et Simard qui considèrent ces tumeurs comme d'origine cælomique et leur donnent le nom de « Mésothéliome bénin ».

Cette dénomination englobe des tumeurs de même type pouvant survenir au niveau de l'utérus, des trompes utérines, de l'épididyme, du cordon spermatique, de la vaginale testiculaire, et considérées auparavant, le plus souvent comme des lymphangiomes ou des lymphangio-endothéliomes, plus rarement comme des adénomes ou des adéno-carcinomes.

Sarcome de la paroi abdominale développé chez une malade irradiée trois ans auparavant pour épithélioma du col utérin

PAR

Joseph-F. MARTIN, Marcel DARGENT et Marcel MAYER

Les observations de tumeurs conjonctives développées après irradiation d'une tumeur épithéliale sont assez rares pour que celle-ci mérite d'être publiée.

Observation. — Mme Don..., âgée de 63 ans, fut envoyée le 11 mars 1945 au Centre anticancéreux de Lyon pour une tumeur maligne du col utérin.

Depuis quatorze mois, elle présentait des métrorragies irrégulières souvent abondantes, sans autre manifestation clinique.

Elle était ménopausée depuis l'âge de 49 ans.

Elle avait eu 4 grossesses normales.

A l'examen (Dr Dargent), on découvre au toucher vaginal une vaste ulcération du col, gagnant les 2 culs-de-sacs latéraux infiltrant les deux paramètres.

L'utérus est presque complètement fixé (stade III).

Le toucher rectal confirme l'infiltration des deux paramètres.

L'examen abdominal et l'examen somatique sont négatifs.

En raison de cette infiltration importante paramétrale, on décide de faire précéder le traitement radiumthérapique par de la rœntgenthérapie pénétrante.

Du 21 mars au 4 avril 1945, la malade reçoit *2.700 r* par deux portes d'entrée, deux antérieures, deux postérieures (200 kv. T. C. 20/10 Cu, 20/10 Al, 4 mA., 40 cm. D. A. P., 150 centimètres carrés par champ, 300 r par séance et par champ).

Le 4 avril 1945. — Les tissus sont assouplis, l'utérus est plus mobile, l'état général est bon.

On commence la radiumthérapie.

Le 7 avril 1945. — Application de 3 tubes de 13 mg. 33 dans le vagin pendant quatre jours. L'application est bien tolérée (28,8 mcd.).

Le 14 avril 1945. — Application de 3 tubes de 13 mg. 33 dans l'utérus pendant quatre jours, soit 28,8 mcd. Application bien tolérée.

Le traitement est complété du 20 avril au 19 mai 1945 et la malade reçoit :

1.800 r par champ antérieur gauche (300 r par séance).
1.500 r par champ antérieur droit (300 r par séance).
1.500 r par champ postérieur gauche (300 r par séance).
1.500 r par champ postérieur droit (300 r par séance).

Elle quitte le service apparemment guérie le 20 mai 1945. Indocile, cette malade perd tout contact avec le Centre anticancéreux pendant *trois ans*.

Elle revient le *13 février 1948* porteur d'une énorme tumeur du mont de Vénus.

C'est en juillet 1947, soit un peu plus de deux ans après la fin du traitement du col utérin, que cette tumeur s'est développée, indolente, augmentant progressivement de volume.

A l'examen, on est en présence d'une masse généralement mollasse de la dimension d'un gros melon, mal limitée, semblant incrustée dans la paroi ostéo-musculaire de l'abdomen et développée surtout à droite.

La peau adhère sur une surface d'environ une paume de main en une région où l'épilation consécutive à la radiothérapie est manifeste et où le derme est atrophique.

Elle est rouge, infiltrée, en voie d'ulcération. A ce niveau, la tumeur est nettement fluctuante. La ponction ramène un liquide crémeux, ressemblant à du pus tuberculeux.

L'examen gynécologique montre un vagin court, conique, à parois souples. Le toucher rectal montre une petite bride fibreuse sur la paroi antérieure de l'ampoule. Les paramètres sont souples, l'utérus est mobile et petit. La menace d'ulcération, les dimensions de la tumeur incitent à pratiquer l'exérèse de cette lésion.

Le 26 février 1948, sous anesthésie générale à l'éther (M. Dargent, M. Mayer), on excise toute la peau adhérente, en tranche de melon, après avoir ponctionné et aspiré 400 grammes environ de liquide jaunâtre. On dissèque la masse en demeurant toujours hors des limites de la tumeur. On est alors amené à réséquer l'aponévrose antérieure de l'abdomen, tout le muscle grand droit qui est infiltré et une partie du grand oblique. La face postérieure de la tumeur bombe dans l'espace prévésical mais ne l'envahit pas. On clive facilement. Le clivage est également facile du côté de la grande lèvre droite. La reconstitution de la paroi est difficile. On arrive par des contre-incisions latérales à mobiliser un plan musculo-aponévrotique constitué par le grand oblique et le transverse et à suturer au crin perdu en un seul plan. Pour la peau, on parvient également à réaliser une plastie satisfaisante par mobilisation d'un grand lambeau supérieur droit. On laisse un drain.

Les suites opératoires ont été très simples.

La malade a reçu 50.000 unités de pénicilline *in situ* par le drain pendant huit jours.

La cicatrisation a été obtenue *per primam*, sans éventration.

Un traitement radiothérapique complémentaire est commencé.

Les examens histologiques pratiqués au cours de l'évolution de ces tumeurs ont révélé :

1° *Examen d'un fragment de tumeur du col utérin*, mars 1945 (109 M). — *Epithélioma malpighien* (spino-cellulaire anaplasique). La tumeur est constituée par de larges rubans tumoraux raccordés entre eux. Sauf en bordure de ces formations où elles sont cylindriques, les cellules néoplasiques sont polygonales ou arrondies, unies entre elles par des ponts de Ranvier souvent difficiles à mettre en évidence. Leur protoplasme est grenu, dense, faiblement acidophile ; les noyaux arrondis ou ovales quelquefois bourgeonnants sont pauvres en chromatine, avec un ou plusieurs nucléoles. Fréquentes mitoses pour la plupart anarchiques, çà et là quelques éléments isolés en voie de dégénérescence.

Aucune différenciation glanduliforme. Quelques globes épidermiques.

Entre les cordons néoplasiques larges bandes de conjonctif dense, fibreux, irrigué par des vaisseaux aux parois épaisses, beaucoup d'entre eux ont une lumière oblitérée.

Par place, réaction lympho-plasmocytaire du stroma.

2° *Examen d'un fragment de col en cours d'irradiation* le 5 avril 1945 (139 M). — Nombreux macrophages. Vestiges de cellules néoplasiques en voie de cytolyse.

3° *Examen de la tumeur sus-pubienne* (Pr J.-F. Martin) le 26 février 1948 (101 F).

Aspect macroscopique : tumeur mollasse, chair d'anguille avec nombreuses cavités kystiques.

L'examen histologique permet d'affirmer que la tumeur examinée ce jour n'est pas un épithélioma, mais bien un sarcome, *sarcome polymorphe* formé de très gros lobules confluents que séparent des nappes de conjonctif dense.

Dans ces amas néoplasiques, dont certains sont mortifiés à leur centre, les cellules se présentent avec des aspects les plus variés : formations arrondies ou fusiformes, à protoplasma acidophile ou spongieux quelquefois. Entre ces deux types cellulaires toutes les transitions ; d'autre part, il y a des cellules rondes de dimensions presque géantes, de même des éléments fusiformes très volumineux.

Ce polymorphisme se retrouve également dans les noyaux qui, par leur diversité, échappent à toute description, certaines cellules assez nombreuses ayant même des noyaux multiples.

Les colorations par le trichrome et les imprégnations de la réticuline par l'argent, montrent que ces cellules sont toujours isolées les unes des autres et séparées par un petit cadre de collagène ou de précollagène.

On peut suspecter la nature musculaire de ce sarcome, mais on ne peut l'affirmer.

La confrontation des images histologiques permettant d'éliminer l'hypothèse d'une métastase, il faut considérer la lésion de la paroi

abdominale comme une tumeur autonome apparue deux ans après l'épithélioma cervico-utérin.

De plus, cette tumeur évoluant dans une région préalablement irradiée, dont la peau porte encore la trace des radio-lésions, il est plausible d'admettre le rôle des radiations dans sa genèse.

I. Le rôle tumorigène du rayonnement X ou gamma est bien établi. Clunet en 1908, Bruno-Bloch en 1923, avaient apporté les premiers faits expérimentaux. Les recherches plus récentes de Mme N. Dobrovolskaïa-Zavadskaïa (1), de Lacassagne (2), en France l'ont confirmé. Dans celles de A. Lacassagne il est intéressant de remarquer que le radium implanté dans la selle turcique détruit l'hypophyse et rend l'animal moins susceptible au goudron, au benzopyrène et au virus de Shope ; il provoque dans un cas sur 18 un ostéosarcome du sphénoïde au contact du point d'implantation.

A l'étranger, Deals et Baeten (3) provoquent avec le radium des tumeurs épithéliales et conjonctives chez la souris ; Jentzer en 1936 signale l'action cancérigène à distance des rayons gamma purs. Les travaux de Mottram (5) en 1931 avaient montré le rôle du rayonnement bêta, en utilisant des tubes de radium appliqués sur les téguments et peu filtrés : deux animaux sur cinq présentèrent des sarcomes, dans des délais de 3 mois.

Schürch et Uelhinger (6) en utilisant une aiguille de 1 milligramme de radium élément, à paroi de 0,5 mm. de platine, provoquent au bout d'un an 1 /2 un ostéosarcome du maxillaire inférieur chez le lapin.

Wistar, nourrissant des rats avec une solution salée glycérinée de chlorure de sodium contenant du radium, pendant 20 jours, donnant ainsi 100 milligrammes de radium en tout à chaque animal, observant les délais d'élimination du produit (95 p. 100 d'éliminé au 10e jour, 2 μ au 10e mois), Dunlap, Aub, Evans et Harris (7) voient apparaître sur 13 animaux, 9 tumeurs malignes dans les délais de 253 à 426 jours. Ces 9 tumeurs sont des sarcomes vertébraux (7) et pelviens (2). Des

(1) N. Dobrovolskaïa-Zavadskaïa : Réaction néoplasique locale consécutive à l'irradiation par le Radon chez les souris prédisposées au cancer de la mamelle. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, **119**, 360.

(2) Lacassagne et Nica : Ostéosarcome de la selle turcique dû à l'introduction d'un tube de Radon dans l'hypophyse du lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 935.

(3) Deals : Contribution to the experimental provocation of tumor by means of radium. *Brit. Journal of Radiologie*, 1925, **30**, 474.

Production d'épithélioma expérimental au moyen du radium. *Bull. du Cancer*, 1926, **15**, 202.

(4) Jentzer : Communications au Congrès International du Cancer, Bruxelles, 1936.

(5) Mottram : Experiments on the production of tumors on the somatic substitution hypothèses. *Brit. J. of Exp. Pathology*, 1931, **12**, 378.

(6) Schurch et Uelhinger : Expérimentelles Kuochensarcoms nach Radium Testrahlung bei eiren kanichen. *Zeit. J. Krebs*, 1931, **33**, 5, 476.

(7) Dunlap, Aub, Evans et Harris : Transplantable ostéogénie sarcomas indured in rats by prédiugradium. *Ann. J. Path.*, 1944, **20**.

documents histologiques nombreux sont fournis. On assiste à l'apparition dans la moelle de nécrose, avec absence d'ostéocytes et des zones d'hypoplasie, où abondent les cellules graisseuses, et à des manifestations de régénération avec spicules osseux. Les sarcomes sont diffus et dans deux cas donnent des métastases spléniques et ganglionnaires. Les auteurs proposent des suggestions basées sur ce protocole expérimental, à propos des cancers des ouvrières en peinture de cadrans avec des solutions de sulfure de zinc additionnées de radium. Ces faits sont à rapprocher de ceux bien connus concernant l'action expérimentale des sels de thorium (Roussy, Oberling et Guérin).

En plus de l'observation en elle-même, ces travaux apportent des faits intéressants : notion d'un délai relativement long, variable selon l'espèce, notion d'une prédisposition héréditaire possible au cancer de la mamelle, chez la souris développant une tumeur après irradiation au radium (M. Dobrovolskaïa-Zavadskaïa).

II. Dans le domaine clinique, les faits sont généralement publiés à titre isolé.

C'est ainsi que Mme Laborde (8) en 1931 publie 3 observations d'épithélioma après irradiation de lésions bénignes, en tout point comparables aux observations du cancer des radiologistes. Les délais d'apparition s'étalent entre 11 et 21 ans.

Deuticke (9) en 1939 consacre un important mémoire au problème des « sarcomes rœntgéniens », en apportant 3 observations où les délais sont également longs (10 à 16 ans). Il collige 62 observations de la littérature et décrit trois classes de lésions : les sarcomes développés sur lupus irradiés, les sarcomes développés sur tuberculose articulaire irradiée et les sarcomes sur lésions cutanées diverses irradiées, osseuses ou cutanées ; le sarcome se développe tout spécialement après irradiation de lésions tuberculeuses. Comparant la fréquence de lésions malignes compliquant les lésions tuberculeuses non irradiées et irradiées, il en arrive à admettre que c'est l'irradiation plus que la tuberculose qui joue le rôle essentiel, la tuberculose, cicatrisée en général, n'ayant qu'un rôle irritatif local. Il décrit les différentes variétés de sarcomes (fusiformes, fibrosarcomes, polymorphes, dans les parties molles, ostéoïdes ou chondroïdes dans le tissu osseux).

De 1936 à 1944, 7 cas sont observés et publiés à l'Institut du Radium : deux sarcomes fuso-cellulaires de longues années après traitement curiethérapique de cancer de la langue par Gricouroff (10), 4 sarcomes de la langue ou de la mâchoire après curiepuncture d'épithélioma de la

(8) Mme Laborde : A propos des cancers provoqués par les radiations. *Bull. du Cancer*, 1931, **20**, 129.

(9) Deuticke : Borsn Beitrage 3. *Klin. Ch.*, 1939, **169**, 214. Uber rœntgenkarzinoms.

(10) Gricouroff : Sarcomes fuso-cellulaires après radiumpuncture pour tumeur épithéliale de la langue (2 cas). *Bull. du Cancer*, 1907, 370.

cavité buccale, par Roux-Berger et Gricouroff (11); (les délais les plus courts entre le traitement et l'apparition de la tumeur conjonctive sont de 4 ans), un sarcome du gland, 24 ans après un traitement important par curiepuncture d'un épithélioma du sillon balano-préputial, par Lacassagne, Roux-Berger et Gricouroff (12).

Mis à part les cas classiques du type de ceux observés par Mme Laborde, *d'épithélioma* développés sur radiolésions importantes ou discrètes, et qui posent le problème du rôle de certaines cicatrices en le développement d'une tumeur épithéliale du revêtement cutané, comme le fait remarquer M. Roussy, il faut réunir dans un groupe à part ces tumeurs du tissu de soutien développées après irradiation d'une région par le rayonnement gamma ou X.

Après avoir posé les problèmes de définition de ces tumeurs et les avoir résolus comme le fait Gricouroff en admettant qu'il s'agit bien d'une tumeur différente de la première, développée dans les tissus mésenchymateux de la région préalablement irradiée, il faut remarquer une fois de plus, à propos de notre observation, que le délai est relativement long, encore que dans notre cas, il soit un des plus courts (2 ans), et que la tumeur est d'une malignité considérable, à poussée rapide.

Radiorésistants, ces sarcomes sont justiciables de l'extirpation chirurgicale; un seul sur 4 cas survit plus de 2 ans dans la statistique de l'Institut du Radium.

La genèse de ces tumeurs développées au sein du mésenchyme touché par le rayonnement électro-magnétique, quantitativement moyen en général, est d'interprétation très difficile. Dans la monographie de A. Lacassagne et Gricouroff (13) (1941) les effets variables du rayonnement sur les cellules mésenchymateuses sont exposés. Les réactions du tissu conjonctif de 600 ou 1.200 r (dose d'érythème cutané) sont caractérisées entre autres manifestations, par l'apparition d'une hypertrophie des cellules fixes, dont les noyaux sont irréguliers et polymorphes pendant plusieurs mois. A doses plus fortes l'hypertrophie atteint les fibroblastes.

Comme il est d'autre part admis, que, selon les hasards de l'absorption du rayonnement par la cellule, on peut observer toute une série de phénomènes allant de la mort immédiate à de simples malformations héréditaires dues sans doute à une altération fine du matériel chromosomique, il est possible de concevoir que par le jeu d'une mutation, le tissu conjonctif traversé par les rayons soit induit en dégénérescence sarcomateuse.

Admettant cette hypothèse d'une action incitante locale du rayon-

(11) J.-L. Roux-Berger et Gricouroff : Sarcomes consécutifs à des traitements par curiepuncture. *An. Chirurgie*, 1943, 529.

(12) Lacassagne, Roux-Berger et Gricouroff : Radiosarcome du gland après curiethérapie pour épithélioma balano-préputial. *Ann. Chirurgie*, 1944, 170.

(13) Lacassagne et Gricouroff : Action des radiations sur les tissus. Masson, Paris, 1941.

nement, comment concevoir alors le fait de la très grande rareté de ce phénomène ? Il devrait y avoir eu égard au nombre de malades irradiés, aux variantes dans les modalités d'irradiation, un nombre considérable de lésions de cette espèce. Il est en réalité tellement exceptionnel de les observer que nous répétons avec A. Lacassagne, Roux-Berger et Gricouroff qu'il ne peut y avoir là aucun argument contre l'irradiation des tumeurs.

Il paraît actuellement très difficile d'expliquer non pas ce fait *mais la rareté de ce fait en clinique.*

Peut-être, la remarque de Mme Dobrovolskaïa-Zavadskaïa à propos de la fréquence expérimentale relative de cette réaction chez des souris prédisposées au cancer de la mamelle est-elle à retenir.

Peut-être est-ce une façon de poser là le problème des cancers multiples, successifs et différents. Les délais de guérison prolongée du cancer que nous observons actuellement grâce aux progrès thérapeutiques nous permettent de plus en plus de connaître ces nouveaux cancers surgissant chez un sujet guéri. Or, par définition, tous les malades observés ont été atteints d'un cancer dans les observations de radiosarcomes. Il est fort possible que ce soit à cause de la prédisposition à développer des tumeurs malignes que le rayonnement entraîne le développement de sarcomes dans les tissus qu'il a traversés.

Mais comment expliquer les fait colligés par Deuticke, de tumeurs sarcomateuses développées après irradiation de lésions tuberculeuses superficielles ou profondes ? On peut soutenir qu'au moment où évoluait la tuberculose, le sujet était dans des conditions défavorables pour le développement du sarcome, que la prédisposition au développement d'une tumeur maligne ne s'était pas encore manifestée à l'âge des premiers traitements et que l'effet ne s'est révélé que plus tard. Ce n'est donc pas une objection irréductible.

La notion d'une prédisposition particulière, authentifiée par le cancer lui-même qui a justifié le traitement radiothérapique, l'identification du radiosarcome à une seconde tumeur, favorisée seulement par l'action locale du rayonnement, n'expliquent toujours pas la rareté du phénomène.

En réalité, ces cancers successifs sont rares et parmi tous les cancéreux traités avec succès, un certain nombre restent guéris malgré des conditions locales, générales, professionnelles ou climatiques qui pourraient jouer le rôle de causes, déclenchantes, comme le rayonnement, s'il était avéré que le patient reste soumis à l'effet, encore impossible à définir, de l'agent cancérigène.

Pour résoudre ce problème il faudrait comparer des lots importants de cancéreux guéris par chirurgie seule, sans la moindre intervention de rayonnement local ou à distance avec des lots de cancéreux guéris par radiothérapie seule et apprécier, sur des délais atteignant

au moins vingt ans la fréquence relative des cancers hétérogènes surgis chez les premiers et des radiosarcomes développés chez les seconds.

Les chiffres ainsi fournis pourraient avoir une certaine valeur suggestive à condition d'être établis sur des séries importantes.

(*Travail du Centre anticancéreux de Lyon. Directeur* : Pr Santy.)

Sur l'éventualité de la formation d'un complexe d'addition entre les hydrocarbures cancérigènes et un élément cellulaire au cours de leur métabolisme

PAR

R. DAUDEL

Introduction

Otto Schmidt (1) a imaginé que le pouvoir cancérigène des hydrocarbures devait être lié à l'existence, dans leurs molécules, d'une région riche en électrons π. Plus précisément, il a admis que cette région devait renfermer un groupe de deux électrons π. Dans le cas d'un dérivé tel que le 1-2 benzanthracène, sa méthode conduit à localiser cette région soit en 9-10 (sommets mésoanthracéniques), soit en 3-4 (sommets mésophénanthraniques).

A l'aide d'une évaluation effectuée selon un procédé assez grossier, il conclut que le pouvoir cancérigène ne semble devoir apparaître dans la série aromatique condensée que si la densité électronique de ladite région dépasse le seuil de 0,44 par Angström carré. Pour étayer cette hypothèse sur des bases biochimiques, Schmidt a admis que les corps cancérigènes devaient être en contact avec les protéines cellulaires et faciliter, par leur présence, certaines réactions encore ignorées.

De son côté, Swartholm (2) effectuant des calculs plus satisfaisants que ceux de Schmidt sur les molécules analogues, observait que les corps cancérigènes et, notamment, le 1-2 dibenzanthracène possède une région apte à l'addition (la région 3-4 dans les cas de cette substance).

Pour expliquer l'existence de corps très semblables aux corps cancérigènes et qui, cependant, jouent le rôle d'antagoniste vis-à-vis des corps cancérigènes, Lacassagne, Buu-Hoï, Daudel et Rudali (3) ont admis que les corps cancérigènes devaient former, avec les protéines, des complexes moléculaires dans certains éléments cellulaires avant d'agir. Admettant, par ailleurs, que les antagonistes en question

(1) Voir Bibliographie dans R. Daudel : *Revue Scientifique*, 1946, **84**, 37-42.
(2) *Arkiv. jur. Kemi. Min. Geol.*, 1941, **15**, 1-13.
(3) *C. R. Soc. de Biologie*, 1944, **138**, 282.

soient également aptes à former des complexes avec les mêmes éléments cellulaires, on peut très bien comprendre, en effet, que ceux-ci concurrencent les corps cancérigènes (en occupant les points sensibles) et s'opposent ainsi partiellement à leur action.

Utilisant une méthode qui dérive des travaux de Pauling et de son école et de ceux de Svartholm, R. Daudel et A. Pullman (4) ont insisté sur le fait que le phénanthrène et le 1-2 benzoanthracène possèdent une région particulière, hautement réactive : la région mésophénanthranique. A. Pullman (5) utilisant cette méthode, a observé qu'il semblait effectivement y avoir une relation entre « la charge totale » de la dite région et le pouvoir cancérigène des dérivés méthylés des benzacridines et des benzathracènes. La dite charge était évaluée d'une façon qui méritait des améliorations. Après que la méthode de calcul ait été clarifiée par P. Daudel, R. Daudel, M. Jacques et M. Jean (6) des évaluations ont été obtenues par Buu-Hoï, P. Daudel et R. Daudel, Lacassagne, Lecocq, Martin et Rudali (7), montrant que les principales conclusions pratiques obtenues pouvaient être conservées.

Intermédiairement, en essayant de préciser les idées de Schmidt, R. Daudel (8) était conduit à admettre la formation d'un complexe entre l'hydrocarbure cancérigène et certaines protéines de la cellule au cours de la cancérisation.

Boyland et Weigert (9) remarquant que, dans leur passage *in vivo*, les hydrocarbures ne sont que bien rarement attaqués en leur position la plus réactive, admettent que cette dernière région doit être chimiquement bloquée au cours de la cancérisation. Ils sont alors conduits à supposer, eux aussi, que le corps cancérigéne s'unit à une protéine cellulaire et que la cancérisation a lieu après que ce complexe est formé.

Devant tout ce faiscean de pensées convergentes, nous sommes amenés à regarder à nouveau la question.

S'il y a ainsi formation d'un complexe, peut-on déterminer les conditions théoriques de sa formation et de sa stabilité ? Peut-on prévoir les conséquences de la formation de ce complexe sur l'évolution de la cellule touchée et sur le métabolisme du corps cancérigène ? Tels sont les problèmes que nous voudrions encore remettre en question.

Sur les conditions théoriques de formation et de stabilité du complexe éventuel.

Si — ce qui semble le plus vraisemblable — le complexe prend naissance par addition de la protéine sur la partie la plus réactive

(4) *C. R. Ac. des Sc.*, 1945, **220**, 288.
(5) *Thèse Paris*, 1946 (Sciences).
(6) *Rev. Sc.*, 1946, **84**, 489.
(7) *C. R.*, 1947, **225**, 238.
(8) *Rev. Scientifique*, 1946, **84**, 37-42.
(9) *British Medical Bulletin*, 1947, **4**, 968.

(au sens de l'addition) de l'hydrocarbure cancérigène, les conditions de formation sont, sans doute, pour la région considérée :

1° L'existence d'au moins un (et mieux de deux) grand indice de valence libre. Celui-ci facilitera l'attaque au début de la réaction (fig. 1).

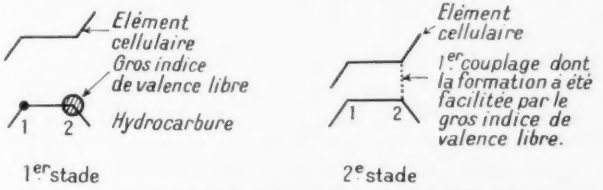
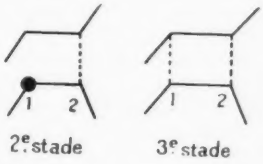


FIG. 1. — Gros indice de valence libre favorisant la formation d'un premier couplage avec l'élément cellulaire.

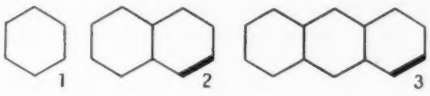
2° L'existence d'un grand indice de liaison qui fera notamment apparaître un grand indice de valence libre ou augmenter l'indice déjà existant sur l'extrémité de la liaison opposée à l'extrémité où commence l'attaque, et favorisera ainsi l'accolement des deux molécules (fig. 2).

FIG. 2. — Si l'indice de liaison est grand, ce début du couplage augmentera l'indice de valence libre du sommet voisin et favorisera un deuxième couplage conduisant à l'addition.

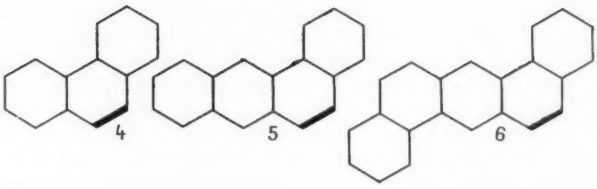


3° L'existence d'une forte charge si la protéine ou l'élément cellulaire attaqué se comporte comme réactif électrophile.

Quoique Boyland (10) pense que presque tous les hydrocarbures aromatiques doivent donner lieu à la formation d'un tel complexe et que cette aptitude à la formation du complexe n'est pas une propriété déterminante, il y a lieu de remarquer que les trois conditions précédentes sont particulièrement bien remplies chez beaucoup de carbures cancérigènes. On peut dire que la potentialité à la cancérisation des squelettes suivants :



(10) YALE : *J. of Biology and Medicin*, 1948.



croît avec le numéro d'ordre, en ce sens qu'on ne cite pas de dérivés méthylés du benzène ni du naphtalène qui soient cancérigènes, que le pouvoir cancérigène apparaît seulement avec 4 méthyles dans le cas de l'anthracène, avec un seul chez le 1-2 benzanthracène et que le 1-2-5-6 dibenzanthracène est lui-même cancérigène.

Or, dans cette série, le plus grand indice de liaison occupe la position marquée par un trait gras et les positions symétriques ; sa valeur croît aussi avec le numéro d'ordre. Le calcul effectué selon la méthode de Coulson (11), qui nous paraît être la meilleure pour l'évaluation de cette grandeur, conduit au tableau suivant :

Benzène	0,667
Naphtalène	0,725
Anthracène	0,736
Phénanthrène	0,775

Le plus grand indice de valence libre de la liaison considérée (évaluée par la méthode Daudel et Pullman qui nous paraît ici meilleure) croît dans le même ordre (12).

Benzène	0,07
Naphtalène	0,122
Anthracène	0,194
Phénanthrène	0,200
1-2 benzanthracène	0,204

La somme des deux indices croît encore plus vite :

Benzène	0,140
Naphtalène	0,218
Anthracène	0,355
Phénanthracène	0,400
1-2 benzanthracène	0,404

Enfin, on sait que la méthylation qui augmente la charge de la dite liaison favorise la cancérisation, tandis que l'introduction d'un azote hétérocyclique qui la diminue défavorise la cancérisation.

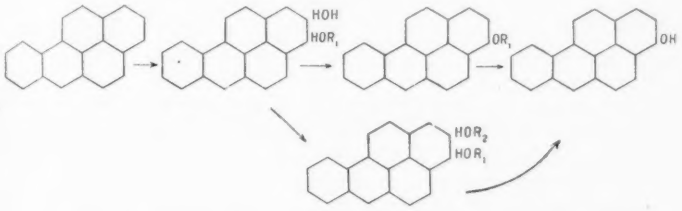
(11) C. A. Coulson et H. C. Longuet-Higgins : *Revue Scientifique*, 1947, **85**, 929.

(12) R. Daudel et A. Pullman : *C. R. Ac. des Sciences*, 1945, **220**, 888 ; et A. Pullman : *Thèse*.

Quant aux conditions de stabilité du complexe (sans qu'on puisse les préciser nettement, parce que l'on connaît mal la nature de l'élément cellulaire qui s'y trouve inclus), il est vraisemblable que l'existence d'un grand indice de liaison chez le carbure initial, ainsi qu'une structure très résonante soient deux facteurs favorables.

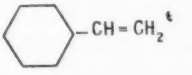
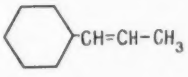
Les conséquences de la formation du complexe sur le métabolisme de l'hydrocarbure.

Dans la plupart des cas, il a été montré (13) qu'un hydrocarbure injecté dans un organisme vivant se trouve oxydé au cours de son métabolisme. Voici, par exemple, le métabolisme admis dans le cas du benzopyrène :



Cela nous amène à regarder de plus près la question de l'oxydation des substances chimiques.

Swern (14) a récemment rassemblé toute une série de données sur ce sujet. Il a, notamment, insisté sur le fait que la méthylation d'une substance possédant des doubles liaisons favorise grandement son oxydation par l'acide péracétique en solution acétique, comme le montrent notamment les exemples suivants :

Substances	Vitesses d'oxydation $k \times 10^3$ à 25°
$H_2C = CH_2$	0,19
$H_2C = CH - CH_3$	4,20
$H_2C = CH(CH)(CH_3)$	92
$CH_3 - HC = CH(CH_3)(CH_3)$	1.240
	11,2
	46

(13) Sur ce sujet, voir Boyland et Weiger : *Loc. cit.*
(14) *J. A. C. S.*, 1947, 1692.

Il interprète ces faits en rappelant que le méthyle perturbe la distribution des charges électriques au sein des molécules. Mais il cite aussi des cas où, à notre avis, le facteur charge ne peut intervenir, car la charge en électrons π est partout la même et égale à 1 dans chaque atome de carbone d'après Coulson (15).

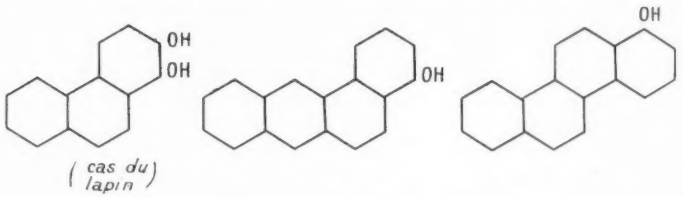
Il s'agit de la série : éthylène, styrolène, cis-stilbène, $\alpha\alpha$- diphényléthylène. A notre avis, il faut faire intervenir ici l'indice de valence libre, comme le montre le tableau suivant :

Substances	Vitesses d'oxydation	Plus haut indice de valence libre de la liaison oxydée (méthode Daudel-Pullman) (16)
Ethylène	0,19	0,000
Styrolène	11	0,110
Silbène	11,1	0,125
$\alpha\alpha$-diphényléthylène	48	0,290

La conclusion nous semble être que l'existence d'une forte charge ou d'un fort indice de valence libre favorise l'oxydation ; il est vraisemblable que l'existence d'un grand indice de liaison de la liaison à oxyder, soit aussi un facteur favorable.

Or, précisément, la formation du complexe autre élément cellulaire et carbure peut augmenter les indices de valences libres chez celui-ci, donc aider son oxydation.

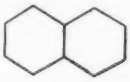
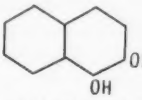
Avant de le montrer, observons avec Boyland et Weigert (17) que l'oxydation n'a pas lieu en général sur la région la plus réactive. Le tableau suivant des métabolites usuels le montre bien.



Elle se produit, en général, sur la région oxydable la plus voisine possible de la région la plus active. Au contraire, *in vitro*, l'oxydation a lieu sur la région la plus réactive, ce qui montre bien que celle-ci doit être bloquée au moment de l'oxydation *in vitro*, et a suggéré à Boyland l'idée du complexe.

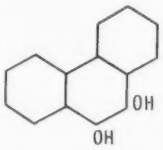
(15) *Proceedings of the Royal Society* (London), 1947, **192**, 16.
(16) R. Daudel et A. Pullman : *J. de Physique*, 1946, **7**, 105. — A. Pullman : *Thèse Paris*, 1946 (Sciences).
(17) Voir Référence 9.

Cependant, il y a des exceptions :

1° Le naphtalène  qui donne 

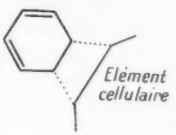
mais qui a 4 régions réactives ; l'une peut être bloquée et l'autre réagir.

2° Le phénanthrène, dans le cas du rat, qui conduit à :

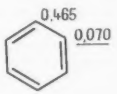


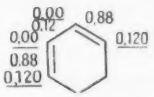
Cela étant, considérons ce qui se passe s'il y a formation d'un complexe analogue à celui dont il a été question.

Prenons, pour simplifier, les exemples portant sur les plus petites molécules. Le benzène, tout d'abord ; une fois polarisé par la liaison supposée avec l'élément cellulaire, il ressemblera au cyclohexadiène, c'est-à-dire présentera des indices de valence libre plus élevés.



En effet, le diagramme des indices du benzène est le suivant :



et celui du (18) cyclohexadiène est : 

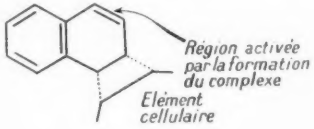
(Sur les liaisons sont portés les indices de liaison près des sommets, et soulignés les indices de valence libre).

(18) R. Daudel et A. Pullman : *J. Phys.*, 1947, **7**, 105.

On voit que le plus grand indice de valence passe de 0,70 à 0,120 (*).

L'oxydation sera donc facilitée par la formation du complexe puisque *in vitro*, nous avons vu que l'augmentation de la valence libre facilitait l'oxydation.

Le cas du naphtalène est analogue. Après formation du complexe,



le carbure ressemble au 1-2 dihydronaphtène qui possède, lui aussi, un indice de valence libre et un indice de liaison supérieur à ceux du naphtalène et dont la rapidité d'oxydation *in vitro* apparaît extrêmement grande (230) même comparée à celle du styrolène (11,2).

En résumé, la formation d'un complexe entre l'élément cellulaire et l'hydrocarbure peut très bien s'établir par liaison sur la région la plus active de la molécule d'hydrocarbure. La formation de cette liaison active, vis-à-vis de l'oxydation, la partie du carbure la plus voisine de cette région (**).

Les conséquences de la formation du complexe sur l'évolution de l'élément cellulaire.

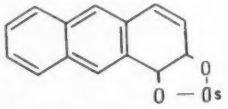
On est beaucoup moins renseigné sur ce point. On peut penser théoriquement que c'est lors de la formation du complexe que la cancérisation se produit (celui-ci rendant plus probable la réaction de cancérisation).

Boyland pense que c'est même après que le complexe a été oxydé

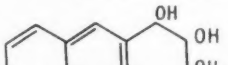
(*) Le plus grand indice de liaison croît aussi (0,465-> 0,880).

(**) Un argument expérimental en accord avec ce fait résulte d'un récent travail: *Nature*, 1948.

L'acide osmique oxyde d'abord l'anthracène en 1-2 :



l'oxydation se poursuit ensuite sur la liaison et conduit au corps :



que la réaction de cancérisation a lieu, car l'oxydation est très rapide.

Quoi qu'il en soit, sans qu'on puisse émettre une hypothèse bien précise sur la nature de la réaction de cancérisation en elle-même, il est normal de penser que celle-ci sera d'autant plus probable que la région de l'hydrocarbure en contact avec l'élément cellulaire sera plus réactive, en général ; ce qui exigerait, sans doute, pour cette région, l'existence de :

a) grands indices de valence libre ;

b) grand indice de liaison ;

c) grande densité électronique pouvant être obtenue soit par un grand indice de liaison qui raccourcit la liaison et, par là, augmente la densité, soit par une charge élevée due à la présence de substituants répulsifs, par exemple.

Mais attention ! si l'hydrocarbure est trop réactiff, il risque d'être profondément altéré par l'organisme avant d'agir (Schmidt). Des effets d'encombrements stériques sont aussi à considérer. Enfin, comme le fait observer Boyland, le facteur stabilité du complexe doit jouer un rôle. Si le complexe est très instable, il sera détruit avant que la réaction de cancérisation ait eu une probabilité appréciable de se réaliser.

Conclusion générale

En conclusion, nous pouvons dire que l'hypothèse de la formation d'un complexe entre les hydrocarbures et un élément cellulaire paraît interpréter assez bien les faits.

C'est durant la formation de ce complexe que la réaction se produirait. On comprend à la fois ainsi le mécanisme d'action de certains antagonismes du corps cancérigènes, le fait que l'oyxydation *in vivo* des hydrocarbures n'a pas, en général, lieu sur la partie la plus réactive de ceux-ci, et enfin la raison de la facile oxydation de ceux-ci.

De toute façon. les conditions les plus vraisemblables auxquelles un hydrocarbure doit répondre pour être cancérigène sont sans doute :

1° existence d'une liaison riche en électron π ;

2° grands indices de valence libre sur celle-ci ;

3° grand indice de liaison de celle-ci ;

4° densité électronique élevée sur celle-ci pouvant être obtenue soit par un grand indice de liaison, soit par un excès de charge (dû aux substituants ou à une dissymétrice moléculaire) ;

5° attention, cependant, à ce que ces facteurs de réactivité ne transforment pas l'hydrocarbure en une substance trop réactive ;

6° minimum d'encombrement stérique ;

7° éventuellement, donner avec l'élément cellulaire la formation d'un complexe stable.

Nous avons déjà montré qu'à charge égale de la région active (2.000)

la potentialité du pouvoir cancérigène semble croître avec la grandeur des indices de liaison et des indices de valence libre dans la série aromatique. Nous avons rappelé que, dans une série où ces grandeurs

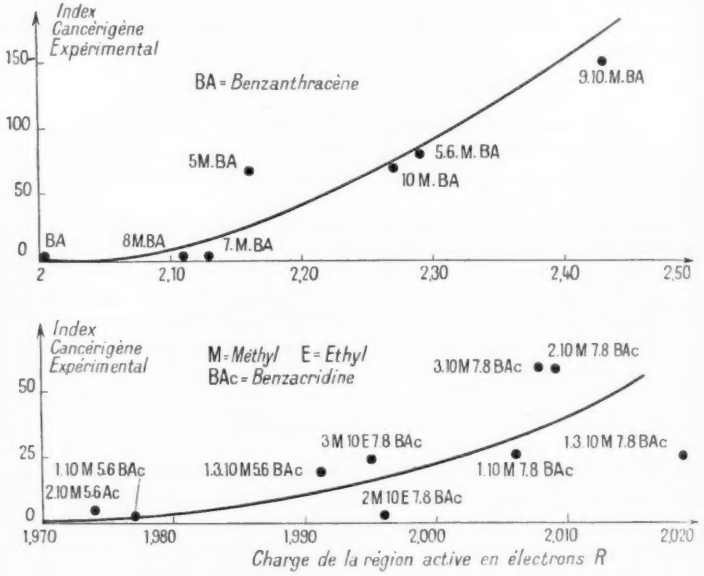


FIG. 3.

sont sensiblement constantes, le pouvoir cancérigène semble croître en général avec la charge (*). Nous donnerons pour terminer les courbes qui nous semblent provisoirement les moins mauvaises reliant charge et pouvoir cancérigène dans deux familles assez bien connues maintenant (fig. 3).

(*Institut du Radium de l'Université de Paris*).

(*) Pour plus de détail sur ce sujet, voir l'article de R. Daudel, 1948, p. 110, paru dans le n° 1 de ce Bulletin, p. 110-124.

Le rôle des virus dans les tumeurs et leucémies aviaires

PAR

Raymond G. GOTTSCHALK

I. — Introduction

Les virus des leucémies (1) et des tumeurs des poules (2) furent les premiers agents cancérigènes identifiés en dehors des cancers professionnels. Cependant, comme il fut impossible au cours des décades suivantes d'observer des tumeurs filtrables dans d'autres espèces animales, on voulut bientôt nier que ces agents filtrables soient de véritables virus et que les tumeurs de la poule aient un caractère néoplasique vrai. Ces problèmes ont déjà fait couler beaucoup d'encre et ce n'est que progressivement qu'un certain esprit de tolérance est entré dans ce domaine, en même temps que l'on découvrait des tumeurs filtrables chez d'autres espèces animales et que la biologie des virus se précisait.

***

La malignité du sarcome de Rous n'est plus niée actuellement. Quant au caractère tumoral des leucémies, il a été bien établi par les expériences de Roussy et Guérin (3), de Furth (4) et de leurs collaborateurs, encore que Greene argue de ce que les lymphomes ne sont pas hétérogreffables pour les écarter du cadre des tumeurs malignes. En fait, il n'y a pas d'opposition entre les caractères de malignité et d'infectiosité. Il est au contraire difficile d'échapper à l'impression qu'il existe toute une série de transitions dans les tumeurs lymphoïdes humaines depuis des affections peut-être inflammatoires, comme la lymphadénopathie gigantofolliculaire et les paragranulomes et granulomes de Hodgkin, jusqu'aux formes réellement néoplasiques, comme le sarcome de Hodgkin ou le sarcome à lymphoblastes (5). De même, le caractère néoplasique de certaines affections aviaires à virus, comme la neurolymphomatose, est moins évident que celui de manifestations extrêmes comme le sarcome de Rous ou le sarcome 13 de Furth. Cet échelonnement de la nécrose et de l'inflammation à la néoplasie peut d'ailleurs se retrouver dans une même affection comme l'a si bien démontré Duran-Raynals (6). Le virus du sarcome

de Rous injecté à de jeunes poussins provoque dans de nombreux organes des lésions endothéliales avec hémorragies sans formation néoplasique : il s'agit alors d'une infection suraiguë. Les poulets plus âgés ont un certain degré de résistance contre le virus manifesté par la présence d'anticorps sériques naturels. L'apparition du sarcome de Rous, après injection du virus chez eux, est pour Duran-Reynals la manifestation d'une injection incomplètement jugulée. Enfin, les poules âgées, qui ont le plus d'anticorps, résistent souvent complètement à l'injection du virus, où elles développent des tumeurs à croissance lente et non transmissibles par filtrat.

Par analogie, Duran-Raynals (7), à la suite de Andrewes, a tenté d'établir une échelle de virus produisant soit de la nécrose et des manifestations infectieuses presque pures, soit des lésions prolifératives granulomateuses ou néoplasiques ; il place à l'extrémité de cette échelle, d'une façon toute hypothétique, les tumeurs non filtrables des mammifères où la réaction cellulaire serait maxima, la présence du virus minima.

***

Les tumeurs aviaires sont d'ailleurs loin d'être toutes transmissibles par filtrat. Des essais de transmission par cellules ont été faits avec de nombreux sarcomes spontanés, et seuls quelques-uns ont pu être transplantés en série. Ceux qui étaient transmissibles par cellules ont généralement fourni un filtrat actif après que la virulence de la tumeur ait été augmentée par passages successifs de cellules. Ces sarcomes filtrables ont souvent le caractère histologique de myxosarcomes (tumeur 1 de Rous, 13 de Furth, tumeur de Fujinami, etc.). D'autres sont des sarcomes endothéliaux (tumeur 2 de Furth (8), tumeur E-S de Rothe-Meyer et Engelbreth-Holm) (9), ou des sarcomes à cellules géantes (tumeur 15 de Furth) (10). Les fibrosarcomes ne sont en général pas transmissibles par filtrat. Les leucémies aviaires de la série myéloïde ou de la série des érythrocytes peuvent être propagées par un agent filtrable, alors que les leucémies lymphoïdes vraies et les lymphomes localisés formant des tumeurs dans les viscères (lymphomatose viscérale) (11, 12) ou le long des nerfs (neurolymphomatose ou paralysie des poules) (8) sont transmissibles par des cellules, mais difficilement par filtrat. Selon Blakemore, la neurolymphomatose serait provoquée chez l'adulte par un virus provoquant une myocardite et des foyers de nécrose hépatique chez le poussin (13).

Certains virus provoquent une association de tumeurs : ainsi l'agent 2 de Furth qui donne des leucémies lymphoïdes et à hémocytoblastes, des myélomes et des endothéliomes (10), et l'agent 13 de Furth qui provoque des érythroleucémies, des myxosarcomes et une hyperplasie endothéliale avec hémorargies (14). Guérin et ses collaborateurs (15) ont établi qu'un virus d'habitude seulement leucémogène

peut provoquer des sarcomes au point d'injection si sa virulence a été atténuée ou s'il est inoculé à des animaux immunisés. Le virus E-S de Rothe-Meyer et Engelbreth-Holm provoque soit des érythroleucémies, soit des sarcomes d'origine vasculaire selon que l'inoculation est intraveineuse ou intra-musculaire. Le mécanisme de ces associations tumorales a été longuement discuté en rapport avec la spécifité des virus. L'explication la plus plausible est que chaque virus attaque un type particulier de cellules, mais peut aussi atteindre les cellules apparentées plus ou moins différenciées (9).

Le nombre de tumeurs épithéliales décrites chez la poule est, par contre, très restreint. Oberling et Guérin (16) ont observé des images de prolifération épithéliale au niveau de fragments épidermiques inclus dans des sarcomes produits par un virus leucémique ; ces observations n'ont pas été répétées, et Guérin a abandonné l'idée qu'un virus de leucémie puisse cancériser directement l'épiderme (15).

Michalowsky a obtenu des tératomes chez le coq par injection dans le testitule de sels de zinc (17) ; les greffes de ces tumeurs présentent le même aspect complexe que la tumeur originale (18). Par contre, au cours d'essais de transfert de tumeurs rénales embryonnaires, Duran-Reynals n'a pu transplanter que les éléments d'aspect sarcomateux, à l'exclusion de ceux de structure épithéliale (19).

Comme l'obtention d'une tumeur épithéliale pure chez la poule présenterait un intérêt général, nous avons tenté (20) de provoquer la formation de tumeurs hépatiques dans cette espèce par administration orale de butter-yellow (p-diméthylaminoazobenzène). Des auteurs japonais avaient fait, avant 1940, des essais infructueux dans ce but (cf. 21). Malgré l'usage de régimes alimentaires carencés en protéines et en riboflavine ou enrichis en biotine, dont l'action favorisante pour la production d'hépatomes par le butter-yellow venait d'être démontrés chez le rat (22, 23), et en dépit de doses massives de butter-yellow, nous n'avons pas obtenu de tumeurs chez la poule. Ces expériences portant sur 89 sujets ont été poursuivies pendant plus d'un an. Ainsi le parenchyme hépatique manifeste une susceptibilité au butter-yellow très variable selon les espèces animales, encore qu'un cas d'hépatome ait été observé par Oberling chez la poule (24).

En résumé, les difficultés de transfert des tumeurs aviaires augmentent selon que l'on utilise des myxosarcomes, des fibrosarcomes, des tumeurs lymphoïdes, ou enfin des tumeurs épithéliales (19). Des virus ont été fréquemment démontrés dans les premières tumeurs mais non dans les dernières.

***

Ces notions précisées, nous nous proposons d'envisager, à la lumière des résultats expérimentaux et de nos propres recherches, les propriétés des agents filtrables des tumeurs aviaires ; nous discuterons la nature

de ces agents, leur rôle dans la production des tumeurs filtrables et les relations de ces dernières avec les tumeurs non filtrables.

II. — Études sur les propriétés des virus des tumeurs aviaires

a) *Purification des virus.* — Les méthodes d'ultracentrifugation répétées se sont révélées dans les mains de Claude beaucoup plus efficaces que les méthodes chimiques (25) pour purifier l'agent de la tumeur de Rous. Cet auteur a ainsi pu obtenir une préparation dont la dose active minima avait un point sec de 4×10^{-10} milligrammes et contenait un nombre maximum de 2.000 particules actives de poids moléculaire de 140 millions (26).

Kabat et Furth (27) s'étaient, par contre, heurtés à de considérables difficultés en tentant de concentrer par ultra-centrifugation l'agent 13 qui cause des leucémies et des sarcomes. Une étude des conditions de stabilité de cet agent nous a permis de le concentrer fortement (28).

Technique. — L'activité des différentes préparations d'agent 13 est estimée par injection intra-musculaire chez la poule ou le poussin de plusieurs dilutions des produits, chacune en 9 ou 12 endroits. L'index d'activité peut être déterminé par le pourcentage d'inoculations provoquant des tumeurs et par la période latente moyenne précédant leur apparition.

Comme la période latente moyenne est une fonction linéaire du logarithme de la dose d'agent infectieux injecté (cf. (29), p. 660-662 et (28) p. 271-272), il est possible de calculer à partir des périodes latentes observées la dose infectieuse la plus susceptible de produire des tumeurs après une période latente de référence. La dose d'agent 13 qui produit 50 pour cent de tumeurs les fait apparaître en moyenne après 22 jours ; on peut ainsi calculer cette dose à partir des périodes latentes selon la formule

$$-\text{log. dil. } 50 = -\text{log. dil. moy.} + \frac{22 - \text{per. lat. moy.}}{K}$$

où log. dil. 50 représente le logarithme de la dilution la plus susceptible de donner 50 p. 100 d'inoculations positives,

log. dil. moy. est la moyenne des logarithmes de toutes les dilutions positives utilisées,

per. lat. moy. est la moyenne des périodes latentes de toutes les inoculations positives,

K est une constante déterminée par le liquide où se fait la dilution ; sa valeur est de 7,2 pour les solutions salines et de 3,2 pour les solutions tampons contenant 10 p. 100 de sérum.

La valeur obtenue pour la dose 50 p. 100 a l'avantage d'être basée sur le degré d'activité de toutes les dilutions utilisées et pas seulement

sur les quelques tumeurs obtenues avec la dose la moins active, comme dans la détermination de la dose minima. Elle peut aussi exprimer des variations d'activité plus faibles que celles correspondant aux dilutions successives de l'extrait injecté (dilutions au dixième, habituellement). L'interprétation des résultats des expériences selon le critère de la dose 50 p. 100 ou selon la dose active minima nous a régulièrement donné des résultats concordants.

Les extraits de sarcome 13 sont obtenus en broyant la tumeur et en l'extrayant trois fois avec du tampon au phosphate M/200 de pH 7,1 cette suspension est débarassée de fragments de tissu par centrifugation à petite vitesse, puis à 8.000 tours-minute pendant 15 minutes.

Les centrifugations se font dans une grosse ultra-centrifuge à tubes. obliques, tournant dans le vide, du type Bauer et Pickels (30). Toutes les opérations se font autant que possible à une température voisine de 0° C.

Vitesse requise pour sédimenter l'agent 13. — Un extrait de sarcome 13 est centrifugé pendant 1 heure à 12.000 ou à 15.000, 20.000 ou 27.000 tours-minute. Alors que l'extrait originel est actif au moins jusqu'à la dilution 1/1.000, le liquide surnageant après centrifugation à 27.000 tours ne produit des tumeurs que s'il n'est pas dilué.

Si la teneur des différentes fractions en azote est estimée par microkjeldahl, et si la dose nécessaire pour produire 50 p. 100 des tumeurs est calculée selon la formule citée ci-dessus, on constate que la quantité de liquide ayant cette infectiosité doit contenir $9,3 + 10^{-4}$ milligrammes d'azote pour l'extrait originel, $9,8 \times 10^{-3}$ milligrammes d'azote pour le liquide surnageant à 12.000 tours et 0,11 milligrammes pour le liquide surnageant 15.000 tours et 0 mg. 84 pour le liquide surnageant à 27.000 tours, tandis que pour chaque sédiment, il faut au moins $3,9 \times 10^{-3}$ mg. d'azote pour obtenir le même effet ; le sédiment contient cependant seulement environ 10 p. 100 de l'azote totale de l'extrait originel. Ainsi la centrifugation à 15.000 tours doit suffir à séparer la plus grande partie du virus de l'extrait originel puisque son activité est réduite au centième dans le liquide surnageant. Cependant, on ne retrouve dans le sédiment resuspendu dans du tampon qu'une très faible fraction de l'infectiosité.

Action protectrice des protéines. — Afin de nous rendre compte si le tampon utilisé pour resuspendre le virus sédimenté était responsable de son inactivation, le sédiment de centrifugation à 15.000 tours d'un extrait de sarcome 13 a été resuspendu dans le tampon, ou dans du tampon contenant 10 p. 100 de sérum inactivé de lapin, ou encore dans le liquide surnageant rendu non-infectieux par chauffage à 60°. Le sédiment resuspendu dans le tampon ne paraît contenir que le centième de l'activité totale de l'extrait dont il provient, alors que la totalité de l'infectiosité se retrouve si les suspensions sont faites dans les deux dernières solutions ; le sédiment ne contient cependant

que la soixantième partie de l'azote total de l'extrait dont il provient.

D'autres expériences ont montré une action protectrice analogue d'extraits de tumeurs différentes ou de sérums de lapin ou de cobaye inactivés. Les solutions protéiques semblent ainsi avoir une action protectrice non spécifique. Les sérums frais, à forte concentration, peuvent avoir une légère action délétère, due probablement à la présence du complément.

Purification de l'agent 13 par centrifugations répétées. — L'action protectrice des protéines a été mise à profit pour concentrer fortement le virus ; l'échec de Kabat et Furth (27) tenait probablement à ce qu'ils avaient négligé ce facteur. Un extrait de sarcome 13 est centrifugé à 15.000 tours pendant une heure ; le sédiment est resuspendu dans un volume de tampon égal au dixième seulement du volume originel, débarrassé à petite vitesse des particules insolubles, centrifugé à nouveau à 15.000 tours, et repris dans un vingtième de volume de tampon ; après une nouvelle centrifugation à petite vitesse et une troisième sédimentation à 15.000 tours, il est repris dans un volume de tampon égal au soixantième du volume originel. L'agent a été ainsi gardé tout le temps en solution concentrée et se protège en quelque sorte lui-même. Les dilutions utilisées pour les injections sont faites avec du tampon contenant du sérum.

Les résultats de cette expérience sont résumés dans le tableau I. Ils montrent que l'activé totale de chaque sédiment correspond dans les limites des erreurs expérimentales à celle de l'extrait dont il provient, alors que l'azote total du dernier sédiment ne représente que 3 p. 1.000 de celui de l'extrait dont il dérive. Ce degré de purificaion (335 fois) est du même ordre que celui des expériences de Claude (425 fois). La dose minima active d'agent 13 contient $8,6 \times 10^{-8}$ milligrammes d'azote, tandis que la dose infectieuse du virus de Rous, la plus petite, obtenue par Claude, avait un poids sec de 4×10^{-10} milligrammes.

Cette différence semble due à la différence d'infectiosité des tumeurs utilisées qui entraineraît une proportion plus forte de matière inactive vis-à-vis du virus. De plus dans les expériences de Claude, un inhibiteur du virus disparaît au cours des premières extractions et augmente paradoxalement le titre d'infectiosité, phénomène qui ne se retouve pas avec le sarcome 13.

Les tests biologiques permettent ainsi d'estimer indirectement les vitesses suffisantes pour sédimenter l'agent 13 dans les tubes obliques de l'ultra-centrifuge de Pickels sans utiliser un dispositif optique. Les résultats indiquent que le diamètre de l'agent infectieux est inférieur à 100 millimicrons. Ces résultats sont en concordance avec ceux obtenus par Stern (31, 32) avec une ultra-centrifuge à équipement optique pour des préparations purifiées de virus de Rous ou de l'agent de Furth ; ces deux agents ont un diamètre d'environ 70 millimicrons.

TABLEAU I

ACTIVITÉ DE FRACTIONS PURIFIÉES DU SARCOME 13

FRACTION	MG. D'AZOTE PAR CMC. (*)	MG. D'AZOTE DE LA DOSE ACTIVE MINIMA	MG. D'AZOTE DE LA DOSE PRODUISANT 50 % DE TUMEURS (période latente : 22 jours)	NOMBRE DE DOSES PRODUISANT 50 % DE TUMEURS PAR CMC. (*)
Extrait originel (liquide surnageant à 8.000 tours)	1,44	$2,9 \times 10^{-6}$ (**)	$6,6 \times 10^{-5}$	$2,2 \times 10^{-4}$
Premier sédiment à 15.000 tours . . .	0,0227	$4,5 \times 10^{-7}$	$8,0 \times 10^{-7}$	$2,8 \times 10^{-1}$
Deuxième sédiment à 15.000 tours. . .	0,0055	$1,1 \times 10^{-7}$	$1,1 \times 10^{-6}$	5×10^{-3}
Troisième sédiment à 15.000 tours. . .	0,0043	$8,6 \times 10^{-8}$ (**)	$3,2 \times 10^{-7}$	$1,3 \times 10^{-4}$

(*) Le volume de la préparation étant ramené à celui de l'extrait originel dont elle provient.
(**) L'activité d'une dilution plus élevée n'a pas été recherchée.
Valeurs expérimentales selon (30).

Ainsi les virus des tumeurs aviaires ont une taille qui les situe au milieu de la vaste gamme des virus au voisinage du bactériophage C 16 et de l'agent de la peste aviaire (33).

b) *Étude sur la composition chimique des virus purifiés.* — L'analyse chimique de la fraction purifiée obtenue par Claude suggère que l'agent de Rous est composé de phospholipides et de nucléoprotéines du type ribose (26). La fraction nucléoprotéine semble intimement liée à l'action infectieuse, car l'inactivation de l'agent par la chaleur ou les rayons ultra-violets s'accompagne d'une modification de la partie du spectre d'absorption ultra-violet caractéristique de la présence de nucléoprotéines (34).

Toutefois, les mêmes méthodes de centrifugations différentielles ont permis à Claude (26) d'isoler, à partir d'extraits de tissus embryonnaires ou adultes et de tumeurs non filtrables, une fraction composée de granules ou « microsomes » ayant la même taille que l'agent de Rous. Nous avons nous-mêmes obtenu à peu près la même proportion de matériel sédimentable à 27 000 tours à partir d'extraits du sarcome 13 (13 p. 100), de rate normale de poulet (9,6 p. 100), ou d'un sarcome non filtrable de poulet (10 à 12 p. 100) (28, 29).

Qui plus est, selon les observations de Claude, les microsomes de différents tissus ont la même teneur en composants principaux que les préparations purifiées de virus de Rous (26). Ces résultats étonnants peuvent être expliqués en assumant qu'avec les méthodes à notre disposition, l'agent est nécessairement associé à une forte quantité de produits cellulaires normaux (27), ou que l'agent infectieux est apparenté à des structures cytoplasmiques macromoléculaires normales. Il faut cependant remarquer avec Greenstein que l'analyse n'a porté que sur les éléments principaux et qu'il est possible qu'une analyse plus poussée révélerait des différences. On sait par exemple que les protéines hépatiques de diverses espèces animales ont les mêmes quantités d'acides aminés et ne diffèrent que par la proportion de cystime et de cystéine (35). Les méthodes d'ultra-centrifugation nous laissent en réalité à peu près dans la même situation que le serait un bactériologiste qui ne pourrait distinguer les microbes que par la facilité avec laquelle ils peuvent être sédimentés. Il est naturel que des granules de propriétés physiques analogues sédimentent en même temps que l'agent de Rous ; les expériences de Chantrenne indiquent en effet qu'il existe dans le foie de souris toute une gamme de granules, les plus petits contenant la plus forte proportion d'acide nucléïque (36).

Nous reviendrons plus loin sur le problème des rapports entre les composants macromoléculaires du cytaplosme des tumeurs et des tissus normaux à la lumière des expériences immunologiques et des photographies de cellules récemment obtenues au microscope électronique.

c) *Multiplication et variation des virus des tumeurs.* — Comme les autres virus, les agents des tumeurs aviaires se multiplient seulement à l'intérieur des cellules. Le virus de Rous est beaucoup plus abondant dans les tumeurs grandissant depuis peu dans les grosses tumeurs anciennes, qui deviennent non filtrables après le quarantième jour de leur croissance (37). On a pu cultiver le virus de Rous et un virus de leucémie aussi bien sur des fibroblastes normaux en culture de tissus que sur des cellules malignes (38, 39, 40).

Les virus des tumeurs aviaires attaquent spécifiquement certains types de cellules, mais leurs affinités peuvent se modifier soudainement, manifestant ainsi une variabilité qui est caractéristique des organismes vivants. Pareille modiffcation avait déjà été observée occasionnellement comme la transformation de l'agent 1 de Furth, qui cause des leucémies pures en l'agent 13 qui provoque des leucémies et des sarcomes. Duran-Reynals a provoqué régulièrement de pareilles variations par injection du virus 1 de Rous à une espèce étrangère. Le virus, injecté au caneton, provoque, non seulement des tumeurs précoces analogues à celles produites chez la poule, mais aussi des tumeurs tardives de type histologique différent qui proviennent d'une adaptation du virus à la nouvelle espèce animale (41). Si le virus adapté au canard est réinjecté au poulet, il grandit, soit de façon hétérologue chez ce dernier en donnant des lésions type canard, soit il subit une nouvelle variation et produit maintenant des tumeurs à myéloblastes et à lymphoblastes et de l'ostéopétrose. Oberling et Guérin (42) ont augmenté le pouvoir histiotrope d'agents de leucémie par conservation à la glycérine ou à basse température. Un argument invoqué contre une théorie infectieuse générale des tumeurs est l'impossibilité d'avoir autant de virus qu'il y a de variétés histologiques de tumeurs. Les possibilités des variations des virus oncogènes répondent à cette objection. Certaines de ces variations ont été appelées « mutations » comme elles sont irréversibles.

d) *Études sur les réactions immunologiques aux virus filtrables.* — On a invoqué l'argument que les agents de tumeurs aviaires n'étaient pas d'aussi bons antigènes que les autres virus pour les exclure de cette classe. Par immunisation du lapin avec des culots d'ultra-centrifugation du sarcome 13, Kabat et Furth ont cependant aisément obtenu des sérums qui fixent le complément avec cette fraction et neutralisent le virus (27, 43). La poule porteuse de tumeur de Rous développe des anticorps contre le virus. Le sérum de poule normale contient aussi une quantité croissante avec l'âge d'anticorps naturels qui neutralisent le virus de Rous (6). Le même fait s'observe pour l'agent 13 de Furth, comme nous l'ont montré les observations ci-après.

Un extrait de sarcome 13 est incubé à 37°, puis à la température de la chambre, en présence de sérum. Ce mélange et ses dilutions

dans du tampon sont injectés à des poulets pour estimer l'infectiosité résiduelle.

En général, les sérums de poulets normaux âgés de 40 à 70 jours ne montrent pas d'activité neutralisante ; ceux des poulets âgés de 3 mois sont faiblement inhibiteurs pour l'agent 13, tandis que le sérum d'une poule âgée d'un an neutralise complètement le virus (29).

La présence de ces anticorps naturels explique, au moins en partie, la résistance acquise avec l'âge contre la formation de tumeurs par l'agent 13 ou le virus de Rous. Dans une de nos expériences, 5 poulets sur 5, âgés de 47 à 65 jours, ont développé des tumeurs après injection d'extrait de sarcome 13 à la dilution 1 : 50, tandis que seulement 3 sur 4 âgés de 60 à 100 jours y étaient susceptibles et qu'une poule âgée de plus d'un an y résistait. Les propriétés neutralisantes du sérum de la plupart de ces animaux avaient été estimées avant inoculation, et un parallélisme grossier a pu être établi entre le taux d'anticorps sériques et la résistance à l'inoculation du virus (29). Il est vraisemblable qu'outre les anticorps sériques un facteur de résistance tissulaire intervient dans ces phénomènes, comme c'est le cas dans d'autres maladies à virus.

e) *Discussion.* — La thèse a été défendue que l'agent du sarcome de poule est un enzyme intrinsèque et non un virus extrinsèque. Pentimalli (44) invoquait à l'appui de cette thèse entre autres sa résistance aux agents chimiques et la possibilité de le séparer par des méthodes physiques, comme l'adsorption à la surface de globules rouges, méthode pourtant utilisée pour purifier le virus de l'influenza. On a fait état aussi de la stabilité de l'agent de Rous en l'absence de protéines, mais nous avons montré que l'agent 13 perdait son activité dans ces conditions. On a invoqué, en outre, sa résistance à la congélation et à la fusion, mais cette résistance a été par après reconnue comme caractéristique des virus. De même a-t-on tiré argument pour la nature enzymatique de la relation quantitative entre la dose d'agent employée et la formation de tumeurs, relation pourtant fréquente dans les dosages biologiques. Le caractère soi-disant peu marqué des réactions immunologiques à ces agents a enfin été cité ; bien au contraire, les anticorps aux virus expliquent les variations d'activité des extraits filtrés, dont on avait voulu tirer argument.

Ainsi les différentes propriétés que nous avons discutées, taille, stabilité, composition chimique, mode de reproduction, variabilité et réactions immunologiques, rapprochent les agents des tumeurs aviaires des autres virus animaux. Les différences apparentes que l'on avait voulu mettre en avant pour les séparer de ces derniers se sont effondrées au fur et à mesure que les études sur les deux groupes ont été plus poussées.

III. — Études sur les tumeurs chimiques de la poule

Les partisans de la théorie infectieuse du cancer dont Borrel fut le premier, ont voulu étendre à d'autres tumeurs et à d'autres espèces animales le rôle des virus cancérigènes : un virus hypothétique s'y trouverait sous une forme masquée, comme il l'est parfois dans la tumeur de Rous dans sa phase non filtrable. La première question qui se posait était de savoir si les tumeurs produites chez la poule par les cancérigènes chimiques contenaient des virus. Les expériences de très nombreux auteurs ont montré que ces sarcomes ne peuvent pas être transmis par filtrat, même après propagation répétée par greffes cellulaires, encore que Mc Intosh et Selbie aient rapporté des observations inverses (45, 46).

Sans devoir arguer pour expliquer ces premiers résultats d'un défaut dans la technique de filtration, on peut remarquer avec Peacock (47) qu'une seule des tumeurs chimiques filtrables décrites a été obtenue à l'endroit d'injection du cancérigène et paraît donc directement liée à ce traitement. De plus, cette tumeur montrait une forte dégénérescence myxomateuse, alors que les nombreuses tumeurs chimiques, non filtrables des poules qui ont été décrites étaient des fibrosarcomes. Peacock a ainsi pu distinguer avec une grande sûreté les différentes tumeurs chimiques des souches de tumeurs filtrables d'après leurs seuls critères microscopiques (47). Il serait intéressant de rechercher si l'on pourrait produire des myxosarcomes par injection intra-péritonéale, plutôt qu'intra-musculaire, de cancérigènes chez la poule et si de telles tumeurs pourraient alors être transmises par filtrat. Des myxosarcomes peuvent être aisément obtenus chez la souris en insérant des pastilles de méthylcholanthrène dans la cavité péritonéale (48).

Au cours d'expériences inédites, Guérin et Oberling (49) ont obtenu chez la poule un sarcome des tissus mous de la patte après injection de méthylcholanthrène dans la moelle osseuse ; les greffes de ce sarcome sont devenues progressivement plus actives au cours des transferts. La tumeur n'était pas filtrable au début, mais des filtrats transmettant le sarcome ont été obtenus après deux ans de passage.

Il est difficile de faire la balance entre les nombreuses expériences négatives et les quelques expériences positives de transmission par filtrat des tumeurs chimiques de la poule. La possibilité d'une contamination par un virus de tumeur aviaire est toujours difficile à exclure. L'étude des cellules des tumeurs aviaires chimiques et spontanées au microscope électronique selon la technique de Claude apporterait peut-être des arguments décisifs pour résoudre ce problème

a) *Expériences sur les greffes des tumeurs chimiques de la poule.* — Nous avons étudié un fibrosarcome produit chez la poule par injection de méthylcholanthrène, le sarcome 16 (29).

Les greffes de cette tumeur sont positives chez 90 p. 100 de poussins injectés avant l'âge de 15 jours et seulement chez 27 p. 100 de poulets de plus de 50 jours ; ces greffes régressent chez 18 p. 100 des poussins âgés de moins de 15 jours, chez 61 p. 100 des poussins de 6 à 10 jours, 84 p. 100, de 11 à 15 jours et 100 p. 100 chez les sujets de plus de 50 jours. Chez les sujets jeunes, la tumeur donne fréquemment des métastases. Trois cas de réapparition tardive de greffes de sarcome 16 ont été observés.

Dans ces derniers cas, nous n'avons vu aucune modification du comportement cellulaire, puisque les greffes de ces sarcomes 16 tardifs à des poussins donnent la proportion de positivité et de régression en fonction de l'âge habituellement observée pour le sarcome 16. Les cas de sarcome 16 récurent diffèrent donc des formes tardives de sarcomes de Rous que Duran-Reynals avait obtenu après passage au canard et qui s'accompagnaient d'une modification du type cellulaire ; ils s'apparentent par contre aux tumeurs récurrentes de Rous, sans modification du virus, décrites par Carr (50).

Murphy et Sturm (51) avaient déjà montré que le sarcome 16 n'est pas transmissible par filtrat, ni par des cellules irradiées aux rayons X. Nous n'avons nous-même pas pu transmettre la tumeur par injection de cellules desséchées après congélation, traitement qui ne détruirait pourtant pas un virus éventuel. Afin de tenter de révéler un virus dans les cellules du sarcome 16, celui-ci a été transmis par greffes à des canetons nouveau-nés, selon le principe de la technique de Duran-Reynals (41) : les greffes ont été positives dans 90 p. 100 des cas, mais un extrait des tumeurs de canards s'est révélé inactif tant pour le caneton que pour le poussin. Au contraire des greffes du sarcome filtrable 13 faites chez le caneton ont donné des filtrats actifs pour le poulet, mais non pour le caneton.

Ainsi les expériences de filtration et leurs variantes n'ont jamais réussi à démontrer un virus dans le sarcome chimique 16. La régression fréquente du sarcome 16 relatée plus haut nous paraît contredire l'opinion de Peacock (47) selon laquelle seules les tumeurs filtrables des oiseaux, à l'inverse des tumeurs chimiques, seraient susceptibles de régresser par suite de l'inactivation du virus. Les modes de dissémination, régression et récurrence du sarcome 16 présentent au contraire beaucoup d'analogie avec les tumeurs filtrables telles le sarcome 13 et la tumeur 1 de Rous. Ces manifestations semblent dans les deux cas être sous la dépendance de facteurs humoraux (*cf. infra*).

b) *Etudes immunologiques sur les tumeurs aviaires provoquées par les cancérigènes chimiques.* — Les méthodes immunologiques permettent d'aborder le problème de la présence masquée d'un virus dans les tumeurs chimiques non filtrables. Des observations antérieures d'Andrewes (52) et de Foulds (53) avaient indiqué que des

sérums antisarcome chimique de poule pouvaient neutraliser le virus de Rous. Nous avons repris ce problème avec un autre virus de tumeur, l'agent 13 de Furth et le sarcome chimique 16 (29). Nous avons, en outre, fait usage de la possibilité de concentrer par ultra-centrifugation la fraction macromoléculaire des tissus qui sédimente aux mêmes vitesses que le virus 13 : il paraît ainsi possible d'obtenir par immunisation contre ces sédiments des antisérums plus spécifiques ou plus actifs que par immunisation contre les extraits totaux de ces tissus.

1. *Neutralisation par des sérums de lapin.* — Cinq lapins ont reçu 6 injections intra-veineuses de culot d'ultra-centrifugation à 27.000 tours de sarcome 16, soit une dose totale de 8 milligrammes de protéïne. Les sérums obtenus fixaient le complément avec le sédiment du sarcome 16 à la dilution de 1/100.

La fixation du complément ne semble cependant pas due à des anticorps dirigés contre le tissu, mais plutôt contre l'espèce ; en effet, ce sérum fixe le complément à un titre aussi élevé avec le culot d'ultra-centrifugation de rate de poule. De même un sérum antisédiment de rate de poule fixe indifféremment le complément avec les deux antigènes à la dilution de 1/800. Cependant l'absorption de chacun de ces sérums par des cellules de rates semble permettre de distinguer par fixation du complément entre les antigènes homologues et hétérologues (29).

TABLEAU II

NEUTRALISATION DU VIRUS 13 PAR DES SÉRUMS DE LAPINS

SÉRUM DE LAPIN	PROPORTIONS DE TUMEURS PRODUITES PAR UNE PRÉPARATION DE VIRUS 13 INCUBÉE AVEC DES SÉRUMS ET INJECTÉE AUX DILUTIONS		
	1:20	*1:200*	*1:2.000*
Normal n° 93	4/6	5/12	0/12
Antisarcome 16 n° 93 . . .	0/6	0/12	0/12
Antisarcome 13 n° 73. . .	0/6	0/12	0/12
	1:20	*1:200*	*1:2.000*
Normal n° 93	7/8	6/8	1/8
Normal n° 95.	7/8	7/8	1/8
Antisarcome 16 n° 93. . .	0/8	0/8	0/8
Antisarcome 16 n° 95. . .	0/8	0/8	0/8
	1:40	*1:400*	*1:4.000*
Normal n° 93	6/6	2/6	0/5
Antisarcome 16 n° 93. . .	0/6	0/6	0/5
Antisarcome 16 n° 93. . . absorbé avec rate de poule	0/12	0/12	0/10
Antirate de poule n° 49. .	12/12	6/12	1/10

Valeurs expérimentales selon (29).

Les résultats de l'injection à la poule du virus 13 après incubation avec ces sérums sont résumés dans le tableau II. On constate une disparition complète de l'activité du virus après contact avec les sérums antisarcome 16, tandis que les sérums des lapins avant immunisation ne présentent aucune activité neutralisante pour l'agent 13. La neutralisation par le sérum hétérologue antisarcome 16 est aussi complète que celle obtenue avec un sérum antisarcome 13.

La neutralisation n'est pas due aux anticorps de lapin antipoule car le sérum antirate de poule, qui fixe le complément à un titre plus élevé, n'a aucune action neutralisante pour le virus 13. De plus l'absorption du sérum antisarcome 16 par des cellules de rate normale fait tomber le taux de fixation du complément, mais ne diminue en rien l'activité neutralisante du sérum antisarcome 16 (tableau II).

Ainsi, les sérums de lapin obtenus contre une tumeur chimique non filtrable de la poule sont susceptibles de neutraliser un virus de sarcome et de leucémie étranger à la première tumeur. Cette action neutralisante n'est pas due à des anticorps d'espèce, et elle paraît indépendante des réactions de fixation du complément qui semblent conditionnées par les différences d'espèces.

2. *Neutralisation par des sérums de poule.* — Trois poules ont reçu des injections intra-veineuses de culots d'ultra-centrifugation de sarcome 16 et n'ont développé aucun anticorps fixant le complément avec le culot de sarcome 16. Ces poules ne manifestent non plus aucune augmentation du taux d'anticorps neutralisants pour l'agent 13 et les seuls anticorps qu'elles présentent semblent dus à leur âge. Il est vraisemblable que le sédiment d'ultra-centrifugation de la tumeur est peu antigénique pour la poule étant trop proche de ces constituants tissulaires normaux.

Par contre, la croissance de la tumeur chez la poule suscite la formation d'anticorps neutralisants ; le contact plus intime et prolongé de la tumeur en cours de croissance explique peut-être cette différence de résultats.

L'estimation de l'activité neutralisante de sérum antisarcome 16 de poules nécessite des contrôles faits avec des sérums de poules du même âge en raison du taux croissant avec l'âge d'anticorps naturels pour l'agent 13. Le tableau III résume les résultats d'expériences de neutralisation par des sérums de poule. Les sérums de poules chez qui une ou plusieurs greffes de sérum 16 ont régressé ont acquis une activité neutralisante pour l'agent 13. Les différences du nombre de greffes positives après incubation avec ces sérums ou avec des sérums normaux sont significatives d'un point de vue statistique ; elles sont corroborées par les variation des périodes latentes moyennes ; ces derniers chiffres n'ont pas été inclus dans le tableau.

Les poulets dont les greffes de sarcome 16 sont en cours de régression

TABLEAU III

NEUTRALISATION DU VIRUS 13 PAR DES SÉRUMS DE POULE

GREFFES DE SARCOME 16 AUX POULES DONNEUSES DE SÉRUM		AGE DES POULES A LA SAIGNÉE (jours)	PROPORTIONS DE TUMEURS PRODUITES PAR UNE PRÉPARATION DE VIRUS 13 INCUBÉE AVEC DES SÉRUMS DE POULE ET INJECTÉE AUX DILUTIONS		
Nombre de greffes	Résultat des greffes		1 : 50	1 : 500	1 : 5.000
0	(Poules normales)	41-74	29 /30	19 /30	19 /30
1-2	Régression terminée	49-74	14 /30	12 /30	7 /30
3	Régression terminée	91	1 /12	0 /12	0 /12
1	Extension ; métastases	41-49	10 /12	6 /12	0 /6
1	Tumeurs récurrentes	93-99	8 /12	5 /12	3 /12
0	(Poules normales)	41-93	3 /6	6 /24	4 /24
1-2	Régression en cours	49-93	3 /18	4 /18	1 /12
3	Régression en cours	91	0 /6	0 /6	—
1	Extension ; métastases	41	6 /6	7 /12	1 /6
1	Extension ; pas de métastase	41	1 /6	0 /12	0 /6
1	Extension ; métastases	43	6 /9	3 /9	1 /9
1	Extension ; pas de métastase	41	0 /9	0 /9	0 /9

Les résultats d'injections de plusieurs sérums d'origine semblable sont groupés pour chacune des expériences. Les différentes expériences sont séparées, par une ligne horizontale. Les résultats ne sont strictement comparables entre eux qu'au sein d'une même expérience. Spécialement dans la dernière de celles-ci, une préparation différente et moins active de virus 13 a été utilisée.

Valeurs expérimentales selon (29).

ont aussi une quantité accrue d'anticorps neutralisants, tandis que les animaux porteurs de tumeurs 16 récurrentes ont moins d'anticorps que des poulets normaux du même âge. Cette chute d'anticorps conditionne probablement la récurrence des tumeurs, comme leurs cellules ne semblent pas avoir de propriétés nouvelles. Carr (50) avait aussi observé une diminution d'anticorps pour le virus de Rous dans les cas de réapparition de cette tumeur.

La croissance progressive de greffes de sarcome 16 s'accompagne d'anticorps neutralisants pour l'agent 13 seulement si la tumeur n'a pas donné de métastases. En présence de métastases, les anticorps pour l'agent 13 disparaissant complètement. Ceci fut même le cas chez un poulet dont les métastases ne furent reconnues qu'à l'examen microscopique.

Le comportement des greffes de sarcome 16 paraît ainsi lié au titre des anticorps neutralisant le virus 13.

3. *Résistance des poules immunisées comtre la tumeur chimique à l'infection par un virus tumoral.* — La poule, chez qui des greffes de sarcome 16 ont régressé, ont non seulement un taux d'anticorps sériques contre l'agent 13 plus élevé que les poules normales, mais elles présentent aussi une plus grande résistance à l'injection du virus. Ainsi chez des poulets normaux âgés de 80 à 100 jours, 8 injections sur 12 d'une préparation de virus 13 diluée 1/50 sont positives, tandis que chez des poulets du même âge, après régression de sarcome 16, le même matériel ne provoque plus que deux petites tumeurs fibreuses pour 36 injections. Comme dans le cas des anticorps naturels, le taux des anticorps provoqués est grossièrement parallèle à la résistance à l'injection du virus sans paraître être le seul facteur déterminant (29).

4. *Discussion.* — Peut-on parler d'anticorps neutralisants dans les expériences décrites ci-dessus, puisqu'ils agissent contre un matériel différent (l'agent 13) de celui qui sert à l'immunisation (la tumeur chimique non filtrable 16) ? Il ne semble pourtant y avoir aucune différence entre les anticorps neutralisants produits chez le lapin par l'antigène homologue, le virus 13 (54), ou l'antigène hétérologue, le sédiment de sarcome 16 (29). L'apparition d'anticorps sériques antivirus 13 a aussi bien été observée chez la poule après immunisation active avec la tumeur 13 ou avec le sarcome chimique 16.

Dans ces expériences, l'action neutralisante est sans rapport avec la fixation du complément. Ce phénomène a aussi été observé avec le sérum antisarcome 13 (54), ou avec le sérum de cheval antipolysaccharide de pneumocoque qui ne ffxe pas le complément (55). Les deux propriétés ne sont donc pas nécessairement liées. En outre, les quantités en cause dans les réactions de neutralisation peuvent être trop faibles pour être décelables par fixation du complément.

Il paraît donc justifié de parler d'anticorps neutralisants dans les expériences où le virus 13 est inactivé *in vitro* par contact avec le sérum d'un animal immunisé. Le mécanisme de résistance d'une poule au développement d'une tumeur 13 après régression d'un sarcome 16 peut, par contre, être plus complexe et être conditionné non seulement par les anticorps sériques, mais aussi par une résistance générale antitumeur.

L'action *in vitro* des sérums antisarcome 16 ne pouvant être interprétée que par une inactivation directe du virus, il faut admettre que la tumeur chimique non filtrable contient un antigène de structure analogue au virus filtrable, ou à un de ces composants essentiels dont dépend l'infectiosité. Ceci soulève le problème de la présence masquée d'un virus cancérigène dans une tumeur chimique non filtrable.

Trois explications sont possibles :

1° La présence de virus est due à une contamination accidentelle car les virus étrangers se localisent volontiers dans les tumeurs greffées et cette méthode a même été utilisée pour obtenir de fortes quantités de virus aphteux chez le cobaye (56). Cependant, il faudrait admettre que des contaminations se soient produites chez différents auteurs étudiant le même problème avec des matériels différents (29, 52, 53), et que les poules n'aient manifesté aucun signe de la présence d'un virus pourtant pathogène. Nous n'avons, pour notre part, observé aucun cas de leucémie, ni aucun hémangiome viscéral qui seraient provoqués par un virus masqué chez des animaux porteurs de sarcome 16 ou inoculés avec des fractions de cette tumeur; de telles manifestations générales se rencontrent par contre fréquemment chez des animaux porteurs de sarcome filtrable 13.

2° L'hypothèse de l'origine virale de la tumeur chimique est difficile à défendre directement en présence de l'impossibilité d'obtenir des filtrats actifs. De plus, l'absence d'infectivité n'est pas due à la présence de quantités importantes d'anticorps ou d'inhibiteurs dans le sarcorme chimique comme le suggère Greenstein (57), puisque dans notre expérience des extraits de sarcome 16 n'inhibent pas l'agent 13 et au contraire le protègent de la même façon que des extraits inactivés de tumeur 13 ou que des solutions de protéine (28).

3° La dernière possibilité est que des structures cytoplasmiques, peut-être du type granule ou microsome, jouent un rôle essentiel dans la différenciation maligne et que, dans certains cas seulement, elles jouissent d'une stabilité suffisante pour pouvoir être isolées des cellules et agir comme des virus sur des cellules étrangères. Il faut d'ailleurs remarquer que même le virus de Rous n'est transmis à un animal différent que par la main de l'expérimentateur et qu'il ne semble y avoir aucune contagion directe de poule à poule, ni de transmission par l'œuf (58). Que la résistance à de pareils agents puisse avoir un rôle important dans la croissance des tumeurs non filtrables

est peut-être indiquée par nos observations sur la corrélation entre les modalités de croissance ou la formation de métastases du sarcome 16 et la teneur du sérum en anticorps pour le virus 13. Dans le cas des tumeurs non filtrables des mammifères, on considère en général que la résistance aux greffes des tumeurs est la manifestation de différences antigéniques héréditaires entre les tissus de l'animal greffé et du donneur. Un mécanisme plus fondamental peut être en cause chez la poule si les anticorps peuvent agir contre un antigène doué de propriétés oncogènes.

Claude, Porter et Pickels ont récemment obtenu au microscope électronique des images de cellules histiocytaires en culture de tissu du sarcome I de Rous et de la tumeur filtrable 10 de l'Institut Rockefeller (59). Les virus y apparaissent comme des grains à peu près de la même taille que les microsomes, mais ils s'en distinguent par leur affinité plus grande pour l'acide osmique dans lequel les cellules ont été fixées. Les virus ont une disposition caractéristique pour chaque tumeur : ils sont en amas dans les cellules de la tumeur 10, alors qu'ils sont isolés ou en paires dans la tumeur 1. Les auteurs concluent de ces images que les virus sont des particules autoreproductrices étrangères à la cellule et non pas les homologues de constituants cytoplasmiques normaux, ni le produit d'activités cellulaires anormales.

Il faut cependant remarquer que des photographies de cellules de sarcomes du rat en culture obtenues selon la même technique par Porter et Thompson (60) révèlent aussi des grains plus denses et un peu plus volumineux que les microsomes endoplasmiques habituels ; ces grains sont disposés cette fois, en paires ou en chapelets. Des filaments spiralés denses représenteraient peut-être une transition entre ces chaînettes et les autres constituants endoplasmiques. Les cellules conjonctives normales ne contiennent que très peu de grains denses. Ces grains osmiophiles ne sont pas sans ressemblance avec des colonies de bactéries ou de virus, encore qu'aucun agent filtrable n'ait jamais été démontré dans un sarcome du rat. Porter et Thompson, reprenant les hypothèses de Caspersson et de Brachet, suggèrent que la présence de ces granules est en rapport avec l'accumulation de ribonucléotides et avec la synthèse des protéïnes du cytoplasme. Mais on sait aussi que les bactéries et les virus ont des capacités de synthèse des protéïnes extraordinairement élevées. Si on admet l'hypothèse que les grains denses des cellules du sarcome du rat sont le siège des synthèses cytoplasmiques, ne devrait-on pas donner un rôle semblable aux grains osmiophiles des cellules du sarcome de Rous ? Ceux-ci, qui sont pourtant des virus, sont les seuls homologues morphologiques des grains osmiophiles du sarcome du rat et ne s'en distinguent que par une plus grande régularité. De nouvelles études au microscope électronique portant sur de nombreux types de cellules normales et malignes seront, certes, nécessaires pour définir les rapports entre ces deux types de structure.

IV. — Conclusion

Une conception plus large du rôle des virus et de l'action des organisateurs protoplasmiques semble permettre de concilier les vues des tenants et opposants de la théorie infectieuse générale des cancers.

Duran-Reynals (8) a voulu interpréter le rôle des autres facteurs conditionnant l'apparition des tumeurs par une modification de la réceptivité pour des virus oncogènes, seuls agents directs : la susceptibilité aux virus pathogènes varie aussi selon l'âge, le sexe, l'application d'agents physiques ou chimiques, des facteurs endrocriniens ou héréditaires, etc. ; l'infection herpétique en fournit de nombreux exemples. Dans le domaine des tumeurs aviaires, Carr a obtenu par sélection génétique la race N-S résistance au virus de Rous (61). La disparition d'une tumeur de Rous par injection à distance de méthylcholanthrène et la réapparition d'un sarcome de Rous à l'endroit d'injection du cancérigène (62) peuvent être interprétées par une interaction directe du cancérigène et du virus. Par contre, Peacock considère que les nombreux virus postulés pour toutes les variétés de tumeurs doivent agir par un mécanisme commun, et que l'on ne voit pas pourquoi seuls des virus pourraient déclencher ce mécanisme commun (47).

Le problème revient à savoir si les virus agissent plus immédiatement que les autres agents. Les virus semblent se multiplier en même temps que les cellules des tumeurs filtrables qu'ils provoquent, encore que les tumeurs peuvent poursuivre ultérieurement leur cours en absence du virus libre (37). Une étude du rapport de la quantité d'agents infectieux en fonction du nombre de cellules malignes aux premiers stades de la cancérisation reste encore à faire.

L'action des virus des tumeurs des poules semble relativement plus directe en ce sens que leur période latente est beaucoup plus courte que celle des tumeurs chimiques. Nous avons pour notre part obtenu des tumeurs dès six jours après l'injection d'extraits de sarcome 13. Les périodes latentes moyennes les plus brèves observées par Bryan avec le sarcome de Rous sont d'environ 5,5 jours (63). La mesure de la vitesse de croissance des tumeurs à leur apparition, selon la technique utilisée pour mesurer la croissance de greffes d'adénocarcinomes (64) devrait permettre d'estimer par extrapolation, la date d'apparition des premières cellules malignes ou le nombre de cellules affectées ; pareille étude n'a pas été faite à notre connaissance pour les tumeurs à virus.

Les expériences de Spiegelman (65), Sonneborn (66), etc., ont montré qu'une fraction protoplasmique pouvait se modifier sous l'influence de facteurs extérieurs et provoquer l'apparition de caractères nouveaux dans une cellule susceptible et chez ses descendants par un mécanisme non génétique, les cellules modifiées reproduisant ces organisateurs

protoplasmiques. On peut concevoir qu'un chaînon essentiel de l'activité cellulaire, probablement lié aux synthèses protéiques ou aux facteurs limitant celle-ci, est modifié dans les tumeurs. Cette modification pourrait se produire lentement sous l'effet des cancérigènes chimiques, ou rapidement par l'apport de constituants essentiels du déterminant cytoplasmique dans les cas où ce dernier jouirait d'une stabilité suffisante pour être isolé et agir comme un virus. A la multiplication rapide des structures participant à la synthèse protéique correspondraient les images décrites par Porter et Thompson dans les tumeurs du rat, la basophilie du protoplasme des cellules tumorales et leur croissance indéfinie. Ces conceptions permettraient d'expliquer les rapports immunologiques qui lient les constituants macromoléculaires des tumeurs aviaires filtrables et non filtrables. Ce n'est pourtant que par l'accumulation de nouveaux résultats expérimentaux qu'il sera possible de déterminer si on peut considérer les virus des tumeurs filtrables comme les homologues d'organisateurs protoplasmiques déterminant la transformation maligne dans les tumeurs non filtrables.

V. — Résumé

Nous avons étudié les relations entre une tumeur filtrable de la poule, le sarcome 13 et une tumeur aviaire non filtrable provoquée par le méthylcholanthrène, le sarcome 16.

Il est possible de séparer de la tumeur filtrable par ultra-centrifugations répétées une préparation concentrée de virus. Les propriétés physiques et antigéniques de cet agent le rapprochent des autres virus causant des tumeurs aviaires ; aucun caractère important ne sépare ces agents filtrants des autres virus animaux.

La tumeur chimique 16 contient aussi une fraction sédimentable par ultra-centrifugation. Cette tumeur n'est pas transmissible par filtrat. Cependant les lapins immunisés avec cette fraction et les poules porteuses de greffes de cette tumeur développent des anticorps qui neutralisent le virus de la tumeur filtrable 13. L'évolution des greffes de sarcome 16 est en rapport avec le taux d'anticorps sériques pour le virus 13.

La tumeur non filtrable contient ainsi un antigène qui se retrouve dans un virus oncogène. Ces résultats sont discutés, et l'hypothèse est avancée que les virus des tumeurs aviaires filtrables sont les homologues d'organisateurs protoplasmiques déterminant la transformation maligne dans les tumeurs non filtrables.

Note. — Ce travail a été rédigé, avec l'aide de la Donner Foundation, dans les laboratoires d'anatomo-pathologie de l'Université de Liége. Les expériences originales ont été réalisées, sous la direction du Pr J. Furth, dans le Département de Pathologie de Cornell University Medical College à New-York grâce à une bourse

de la Belgian American Educational Foundation et avec le concours du Lady Tata Memorial Trust du Jane Coffin Childs Memorial Fund, de l'Anna Fuller Fund et de l'International Cancer Research Foundation (devenue la Donner Foundation). Nous remercions vivement le Pr J. Firket (de Gand) qui nous a aidé de ses conseils dans la rédaction de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Ellermann (V.) et Bang (O.) : *Zentralbl. f. Bakt.*, 1908, **46**, 595.
(2) Rous (P.) : *J. Amer. Med. Ass.*, 1911, **56**, 198.
(3) Roussy (G.) et Guérin (M.) : *Presse Médicale*, 11 juillet 1942, 445.
(4) Furth (J.) et Kahn (M. C.) : *Amer. J. Cancer*, 1937, **31**, 276.
(5) Gall (E. A.) et Mallory (T. B.) : *Amer. J. Path.*, 1942, **18**, 381.
(6) Duran-Raynals (F.) : *Yale J. Biol. and Med.*, 1940, **13**, 77.
(7) Duran-Reynals (F.) : Le rôle des virus filtrants dans la genèse du cancer, dans *Actualités Médico-chirurg.*, New-York et Bruxelles, 1946, n° 13, 19.
(8) Furth (J.) : *Arch. Path.*, 1935, **20**, 379.
(9) Engelbreth-Holm (J.) : Spontaneous and Experimental Leukaemia in Animals, 245 p., Oliver and Boyd, Londres, 1942.
(10) Furth (J.) : *J. Exper. Med.*, 1936, **63**, 127.
(11) Olson (C.) : *Cancer Res.*, 1944, **4**, 707.
(12) Burmester (B. R.), Prickett (C. O.) et Belding (T. C.) : *Cancer Res.*, 1946, **6**, 189.
(13) Blakemore (F.) : *J. Compar. Path. and Therap.*, 1939, **52**, 144.
(14) Stubbs (E. L.) et Furth (J.) : *J. Exper. Med.*, 1935, **61**, 593.
(15) Guérin (M.) : *Revue d'hématologie*, 1947, **2**, 13.
(16) Oberling (Ch.) et Guérin (M.) : *Bull. Ass. Franç. Et. Cancer*, 1933, **20**, 326.
(17) Michalowsky (L.) : *Virchow's Archiv. f. Path. Anat.*, 1929, **274**, 319.
(18) Anissimova (V.) : *Am. J. Cancer*, 1939, **36**, 229.
(19) Duran-Reynals (F.) : *Cancer Res.*, 1946, **6**, 545.
(20) Gottschalk (R. G.) : Expériences inédites, 1941-1942.
(21) Kinosita (R.) : *Yale J. Biol. and Med.*, 1940, **12**, 287.
(22) Miller (J. A.), Miner (D. L.), Rusch (H. P.) et Baumann (C. A.) : *Cancer Res.*, 1941, **1**, 699.
(23) Du Vigneaud (V.), Spangler (J. M.), Burk (D.). Kensler (C. J.), Sugiura (K.) et Rhoads (C. P.) : *Science*, 1942, **95**, 174.
(24) Oberling (C.), Guérin (M.) et Boic (V.) : *C. R. Soc. Biol.*, 1933, **112**, 559.
(25) Claude (A.) : *J. Exper. Med.*, 1935, **61**, 41.
(26) Claude (A.) : *Science*, 1939, **90**, 213.
(27) Kabat (E. A.) et Furth (J.) : *J. Exper. Med.*, 1940, **71**, 55.
(28) Gottschalk (R. G.) : *Cancer Res.*, 1946, **6**, 270.
(29) Gottschalk (R. G.) : *Cancer Res.*, 1943, **3**, 649.
(30) Bauer (J. H.) et Pickels (E. G.) : *J. exper. Med.*, 1936, **64**, 503.
(31) Stern (K. G.) et Duran-Raynals (F.) : *Science*, 1939, **89**.
(31) Stern (K. G.) et Duran-Raynals (F.) : *Science*, 1939, **89**, 609.
(32) Stern (K. O.) et Kirschbaum (A.) : *Science*, 1939, **89**, 610.
(33) Stanley (W. M.) : Chemical Structure and the Mutation of Viruses dans *Virus Diseases*, p. 39, Cornell University Press, Ithaca, New-York, 1943.
(34) Claude (A.) et Rothen (A.) : *J. exper. Med.*, 1940, **71**, 619.
(35) Greenstein (J. P.) et Jenrette (W. V.) : *J. Nat. Cancer Inst.*, 1940, **1**, 91.
(36) Chantrenne (H.) : *Biochem. et Biophysica Acta*, 1947, **1**, 437.
(37) Carr (J. G.) : *Brit. J. Exper. Path.*, 1943, **24**, 133.
(38) Carrel (A.) : *C. R. Soc. de Biol.*, 1924, **91**, 1067.
(39) Ludford (R. J.) : *Amer. J. canc.*, 1937, **31**, 414.
(40) Doljanski (L.) et Pikovski (M.) : *Cancer Res.*, 1942, **2**, 626.
(41) Duran-Reynals (F.) : *Cancer Res.*, 1942, **2**, 343.
(42) Oberling (C.) et Guérin (M.) : *Le Sang*, 1934, **8**, 892.
(43) Kabat (E. A.) et Furth (J.) : *J. Exper. Med.*, 1942, **76**, 543.
(44) Pentimalli (F.) : *Bull. Ass. Franc. Etude Cancer*, 1935, **24**, 311.
(45) Mc Intosh (J.) : *Brit. J. Exper. Path.*, 1933, **14**, 422.
(46) Mc Intosh (J.) et Selbei (F. R.) : *Brit. J. Exper. Path.*, 1939, **20**, 40.
(47) Peacock (P. R.) : *Cancer Res.*, 1946, **6**, 311.

(48) Gottschalk (R. G.) : Expériences inédites, 1947.
(49) Guérin (M.) : Communication personnelle.
(50) Carr (J. G.) : *Brit. J. Exper. Path.*, 1942, **23**, 206.
(51) Murphy (J. B.) et Sturm (E.) : *Cancer Res.*, 1941, **1**, 609.
(52) Andrewes (C. H.) : *J. Path. and Bact.*, 1936, **43**, 23.
(53) Foulds (L.) : *Amer. J. Cancer*, 1937, **31**, 404.
(54) Kabat (E. A.) et Furth (J.) : *J. Exper. Med.*, 1941, **74**, 257.
(55) Horsfall (F. L.) et Goodner (K.) : *J. Immunol.*, 1936, **31**, 135.
(56) Bardach (M.) : *C. R. Acad. d. Sc.*, 1946, **222**, 1146.
(57) Greenstein (J. B.) : *Biochemistry of Cancer*, 389 p., Academic Press, New-York, 1947.
(58) Carr (J. G.) : *Proc. Roy. Soc. Edimb. B.*, 1944, **52**, 54.
(59) Claude (A.), Porter (K. R.) et Pickels (E. G.); *Cancer Res.*, 1947, **7**. 421.
(60) Porter (K. R.) et Thompson (H. P.) : *Cancer Res.*, 1947, **7**, 431.
(61) Carr (J. G.) : *Brit. J. Exper. Path.*, 1943, **24**, 127.
(62) Carr (J. G.) : *Brit. J. Exper. Path.*, 1942, **23**, 221.
(63) Bryan (W. R.) : *J. Nat. Cancer Inst.*, 1946, **6**, 225.
(64) Reinhard (M. C.), Goltz (H. L.) et Warner (S. G.) : *Cancer Res.*, 1945, **5**, 101.
(65) Spiegelman (S.) et Kamen (M. D.) : *Science*, 1946, **104**, 581.
(66) Sonneborn (T. M.) : *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1943, **29**, 329.

Le Gérant : Georges Masson.

MASSON et Cie, Editeurs, Paris. — N° d'ordre : 740. — Dépôt légal : 3e trimestre 1948
Imprimé par l'Imprimerie Alençonnaise, Maison Poulet-Malassis, Alençon (Orne) France
Dépôt légal : 3e trimestre 1948. — N° d'ordre : 1019